

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS KANSERLERİNDE TANI VE TEDAVİYE
YÖNELİK İŞARETÇİLERİN İN SİLİCO YÖNTEMLERLE
TESPİTİ**

DR. JALE ÖZ ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS KANSERLERİNDE TANI VE TEDAVİYE
YÖNELİK İŞARETÇİLERİN İN SİLİCO YÖNTEMLERLE
TESPİTİ**

DR. JALE ÖZ ÜNAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ENDER BERAT ELLİDOKUZ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresinde yardım ve desteklerini hissettiğim tüm hocalarımıza,

Bitirme sürecimde göstermiş olduğu anlayış ve sabrından ötürü tez hocam Prof. Dr. Ender Berat Ellidokuz' a yürekten saygımı ve yardımları için teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez sürecimde ve her anımda anlayışla yaklaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Ahmet Ünal'a ,

Hayatımın her döneminde, her zorlandığım ve mutlu olduğum anlarımda yanımda olan, en büyük destekçilerim olan sevgili aileme en derin şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TABLolar	iii
ŞEKİLLER	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Pankreas Kanseri Tanım	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Pankreatik Duktal Adenokarsinom Histopatolojisi	3
2.4 Pankreas Kanserinin Evrelemesi	4
2.5 Pankreas Kanserinin Etyolojisi ve Risk Faktörleri	6
2.6 Pankreas Kanserinin Klinik Semptomları	7
2.7 Pankreas Kanserinin Tanısal Yaklaşımı	8
2.7.1 Fizik Muayene Bulguları	8
2.7.2 Laboratuvar İncelemeleri	8
2.7.3 Görüntüleme Yöntemleri	9
2.8 Pankreas Adenokarsinomunun Tedavisi	11
2.8.1 Neoadjuvan Tedavi	11
2.8.2 Cerrahi Tedavi	11
2.8.3 Kemoterapi Tedavisi	11
2.8.4 İmmunoterapi	13

2.8.5 Hedefe Yönelik Tedaviler	13
2.8.6 Radyasyon Tedavisi.....	14
2.9 Pankreas Adenokarsinomuyla İlgili Genler.....	14
2.10 Pankreas Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Sinyal Yolakları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
3.1 Mikroarray Veri Setlerinin Toplanması	22
3.2 Veri Setlerinin İşlenmesi ve Farklı Eksprese Olan Genlerin Tanımlanması.....	22
3.3 Farklı Eksprese Olan Genlerin Yolak Zenginleştirme Analizi.....	23
3.4 Protein – Protein Etkileşim Analizi ve Görselleştirilmesi.....	23
4. BULGULAR	24
4.1 Pankreas Adenokarsinomunda Farklı Eksprese Olan Genlerin Analiz Bulguları	24
4.2 Farklı Eksprese Olan Genlerin Yolak Analizleri.....	28
4.3 Protein-Protein Etkileşim Analiz Sonuçları	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR.....	55

TABLÖLAR

Tablo 1.1 Pankreas kanserinin TNM sınıflandırması (17)	4
Tablo 1.2 Pankreas kanserinin TNM sınıflandırması (17)	5
Tablo 2. Pankreas kanserinin evrelemesi (17).....	5
Tablo 3. Pankreas adenokarsinomunda down regüle olan genler	24
Tablo 4. Pankreas adenokarsinomunda up regüle olan genler	25
Tablo 5. Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin kegg yolağı analizi	29
Tablo 6.1 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi	32
Tablo 6.2 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi	33
Tablo 6.3 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi	34
Tablo 6.4 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi	35
Tablo 7. Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin hallmark yolağı analizi	38

SEKİLLER

Şekil 1. GLOBOCAN 2020 verilerine göre pankreas kanserine bağlı mortalite oranları (13)	3
Şekil 2. Pankreas adenokarsinomu gelişiminde rol oynayan yolaklar (86).....	20
Şekil 3. Pankreas adenokarsinomunda farklı eksprese olan genlerin volcano plot şeklinde gösterimi	26
Şekil 4. Pankreas adenokarsinomunda fcS' si en yüksek olan on up regüle gen	29
Şekil 5. Pankreas adenokarsinomunda fcS' si en anlamlı olan on down regüle gen.....	28
Şekil 6. Kegg yolağı analizindeki up/down regüle olan genlerin gen ontolojisinde yer alan biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerindeki gösterimi	30
Şekil 7. Kegg yolağı - gen etkileşimi analizi.....	31
Şekil 8. Go yolağı analizindeki up/down regüle olan genlerin biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerindeki gösterimi	36
Şekil 9. GO yolağı - gen etkileşimi analizi.....	39
Şekil 10. Hallmark yolağı analizindeki up/down regüle olan genlerin gen ontolojisinde yer alan biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerindeki gösterimi	39
Şekil 11. Hallmark yolağı - gen etkileşimi analizi	40
Şekil 12. Farklı eksprese olan genlerin protein-protein etkileşim analizi	41

KISALTMALAR

PDAC:	Pankreatik duktal adenokarsinom
%:	Yüzde
CA19-9:	Kanser antijen 19-9
GEO:	Gene expression omnibus
DEG:	Farklı eksprese gen
FC:	Fold change
STRING:	Etkileşen genlerin saptanması için arama aracı
GO:	Gen ontolojisi
GOBP:	Gen ontolojisi biyolojik süreç
KEGG:	Kyoto Genler ve Genler Ansiklopedisi
ECM:	Ekstraselüler matrix
AJCC:	Amerikan ortak kanser komitesi
T:	Primer hastalık boyutu
N:	Bölgesel lenf nodu
M:	Uzak metastaz
ACR:	American cancer society
VKİ:	Vücut kitle indeksi
DM:	Diabetes mellitus
IGF1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
HBOC:	Kalıtsal meme ve over kanser sendromu
HNPCC:	Kalıtsal non-poliposis kolorektal kanser sendromu
FAP:	Ailesel adenomatöz poliposis
PJS:	Peutz-jeghers sendromu
FAMMM:	Ailesel atipik multiple mol melanom sendromu
HP:	Kalıtsal pankreatit
KF:	Kistik fibrozis
GGT:	Gamma glutamil transpeptidaz
ALP:	Alkalen fosfataz

CEA:	Karsinoembriyogenik antijen
USG:	Ultrasonografi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MDBT:	Multi dedektörlü bilgisayarlı tomografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP:	Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
ERCP:	Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi
EUS:	Endoskopik ultrasonografi
PET:	Pozitron emisyon tomografi
FDG:	F-18 fluorodeoksiglukoz
NCCN:	National comprehensive cancer network
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi
RAGE:	Receptor for advanced glycation end products
GPI :	Glikozil fosfatidil inositol
EMT :	Epitelyal mezenşimal geçiş
MEK:	Mitojenle aktive protein kinaz
ERK:	Hücre dışı sinyalle aktive kinaz
PanIN:	Pankreatik intraepitelyal neoplazi
MSI-H:	Yüksek mikrosatellit instabilite
dMMR:	Yanlış eşleşme onarımı eksikliği
ASCO:	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
PD-1:	Programlanmış hücre ölümü 1
PARP:	Poli-ADP-riboz polimeraz
UV:	Ultraviyole
HSF-1:	Isı şok proteini 1
BMP:	Kemik morfogenetik protein

ÖZET

Amaç: Pankreas kanseri mortalitesi yüksek kanserler arasında yer almaktadır. Çoğunlukla hastalık tanı anında metastatik olmakta ve sağkalım süresi azalmaktadır. Bu nedenle pankreas kanserinde erken tanı ve tedavi çok daha önemli olmaktadır. Tanı ve tedavi amacıyla kullanılabilecek olan biyobelirteç özelliğindeki gen/genler ve/veya hastalık oluşmasında önemli olan yollar tam olarak netleştirilmemiştir. Bu çalışmada da agresif seyirli ve hızlı metastaz yapma özelliğinde olan pankreas kanseri için erken tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni moleküler hedeflerin bulunması amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Pankreas duktal adenokarsinomunda normal dokuya göre farklı eksprese olan genleri bulmak amacıyla GEO (Gene Expression Omnibus) veritabanı kullanıldı. Toplamda 68 adet normal dokuya, 81 adet pankreatik duktal adenokarsinomaya ait mikroarray verisi toplandı. Bu veri setleri RStudio programında işlenerek Gen Ontolojisi (GO), Kyoto Genler ve Genler Ansiklopedisi (KEGG), Hallmark ve Metabolit yolak analizi yapıldı. Elde edilen bu genlerden protein-protein etkileşim analizi yapılması amacıyla STRING (Etkileşen genlerin saptanması için arama aracı) veritabanı kullanıldı ve Cytoscape' e aktararak görselleri elde edildi.

Bulgular: 68 adet normal dokuya, 81 adet pankreatik duktal adenokarsinomaya ait mikroarray verisinden istatistiksel olarak anlamlı değişim gösteren 107 adet gen elde edildi. Bu genlerden 26 tanesinin down regüle, 81' nin ise up regüle olduğu görüldü. Yolak analizleriyle birlikte pankreas kanserinde genlerin özellikle ekstraselüler matriks düzenlenmesi, epitelyal-mezenşimal geçiş gibi yollar üzerinden etki ettiği gösterildi. Protein-protein etkileşim analiziyle birlikte bu etkileşim ağının merkezinde FN1, COL1A2, TIMP1, POSTN, COL3A1, MMP1, EGF, THBS2, ALB, ITGA2' nin yer aldığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışma pankreas kanserinde farklı eksprese olan birçok geni tespit etmiş olup tanısal/prognostik belirteçler ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi amacıyla ileri araştırmalar için yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri, anahtar genler ve yollar

ABSTRACT

Objectives: Pancreatic cancer is among the cancers with high mortality. Most of the pancreatic cancers are diagnosed in metastatic diseases therefore survival times are short. Early diagnosis of pancreatic cancer has a huge impact on treatment and survival time therefore focusing on diagnosis in early stage is much more important. Gene/genes with biomarker properties that can be used for pancreatic cancer diagnosis and treatment and/or pathways that are important in disease formation haven't been fully understood. In this study, we aimed to find new molecular targets that can diagnose pancreatic cancer in early stages and impact treatment options for pancreatic cancer, which has an aggressive course and rapid metastasis.

Material and Method: GEO (Gene Expression Omnibus) database was used to find genes that are expressed differently in pancreatic ductal adenocarcinoma compared to normal tissue. In total, microarray data of 68 normal tissues and 81 pancreatic ductal adenocarcinomas were collected. These data sets were processed in the RStudio program, and Gene Ontology (GO), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genes (KEGG), Hallmark and Metabolite pathway analysis were performed. The STRING (Search tool for the retrieval of interacting genes) database was used for protein to protein interaction analysis from these obtained genes and their images were obtained by transferring them to Cytoscape.

Results: 107 genes with statistically significant changes were obtained from the microarray data of 68 normal tissues and 81 pancreatic ductal adenocarcinoma. It was seen that 26 of these genes were down-regulated and 81 of them were up-regulated. Along with pathway analysis, it was shown that genes in pancreatic cancer act through pathways such as extracellular matrix regulation and epithelial-mesenchymal transition. With the protein-protein interaction analysis, it was seen that FN1, COL1A2, TIMP1, POSTN, COL3A1, MMP1, EGF, THBS2, ALB, ITGA2 are located at the center of this interaction network.

Conclusion: This study identified many differentially expressed genes in pancreatic cancer and will be helpful for further research to identify diagnostic/prognostic markers and new therapeutic targets.

Keywords: Pancreatic cancer, key genes and pathway

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri tüm kanserler arasında on dördüncü sırada bulunmakta olup, mortaliteye göre sıralandığında ise yedinci sırada yer almaktadır (1).

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) tüm pankreas kanser çeşitlerinin yaklaşık %90' dan fazlasını oluşturmaktadır. Hastalığın bir yıllık ortalama sağkalımı %18 civarındadır (2). İleri evre pankreas adenokarsinomunda beş yıllık sağkalım %2-9 arasında değişmektedir (3).

Pankreas adenokarsinomu erken evrelerde çoğunlukla asemptomatik seyirli olup tanı esnasında %80-85 hasta metastatik yada lokal ileri evrede yakalanmaktadır. Hastaların yalnızca %15-20' si tanı esnasında cerrahi rezeksiyon şansına sahiptir. Radikal cerrahi uygulanabilen hastaların beş yıllık sağkalımının %20-25' e yükseldiği görülmüştür (4). Bu sebeple hastalığın erken tanısı ve tedavi seçeneklerinin genişletilmesi oldukça önemlidir. Hastalık gelişimindeki genetik karmaşıklıktan dolayı yeni tedavilerin geliştirilmesinde de güçlükler oluşmaktadır (2).

Pankreas kanserinin agresif seyirli ve erken metastaz yapma özellikleri nedeniyle tanıda kullanılan biyobelirteçlerin geliştirilmesi önemlidir. Ca19-9 şimdiye kadar tanı ve yanıt değerlendirilmesinde kullanılan tek onaylanmış biyobelirteçtir. Ca19-9' un duyarlılığı %79, özgüllüğü %82 olarak açıklanmıştır (5).

Tüm bu nedenlerden ötürü pankreas kanserinin erken tanısında kullanılabilecek duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyet etkin biyobelirteç bulunması aynı zamanda tedavide yeni hedefler geliştirilmesi gerekliliği mevcuttur. Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda pankreas duktal adenokarsinom tanılı ve normal sağlıklı bireyler arasındaki gen değişimleri araştırılmaya çalışılmış ve tanı-tedavide kullanılabilecek yeni moleküler hedeflerin bulunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreas Kanseri Tanım

Pankreas, gastrointestinal sistem ve endokrin metabolizması açısından önemli bir organdır. Hormon salgılanmasından sorumlu olan alan endokrin pankreas olarak adlandırılır. Pankreas dokusunun >%95' ini oluşturan sindirim enzimleri üreten asiner hücre ve duktus hücrelerinin oluşturduğu alan ise ekzokrin pankreas olarak isimlendirilir (6).

Endokrin ve ekzokrin pankreasın her iki alanından da kanser gelişimi meydana gelebilir. Endokrin pankreastan malign dönüşüm daha nadir olup yaklaşık %5 oranında ekzokrin pankreastan kanser gelişimi olmaktadır. Bunları da %90-95 oranında duktus hücrelerinden köken alan pankreatik duktal adenokarsinom oluşturmaktadır (7). Pankreatik duktal adenokarsinom, tedavideki gelişmeler ve tümör biyolojisinin araştırılmasına rağmen erken tanı eksikliği ve tedavilere sınırlı yanıt olması nedeniyle prognozu oldukça kötü bir malignitedir (8).

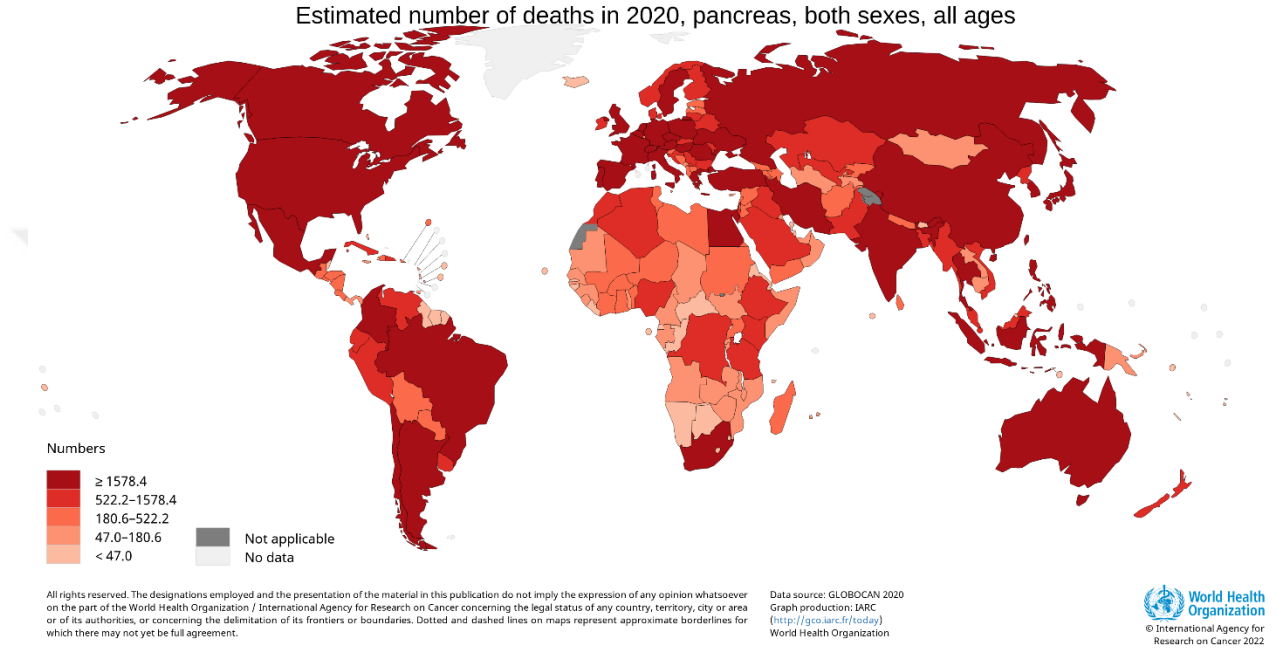
Pankreas duktal adenokarsinomlarının %60-70' i pankreas başından kaynaklanmaktadır. Pankreas başında olan kanserlerin koledok ile de bağlantılı olmaları nedeniyle daha erken semptom verip daha erken tanı olanağı mevcuttur (9). Gövde ve kuyruk yerleşimli olan kanserler daha kötü prognoz ile ilişkilidir (10).

2.2 Epidemiyoloji

Pankreas kanseri tüm dünyadaki mortalitesi en yüksek malignitelerden birisidir. Pankreas kanseri için beş yıllık sağkalım %5' den azdır. Pankreas kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla birlikte artmaktadır. Pankreas kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %80' i en az 60 yaşındadır. Tanı anındaki ortalama yaş ise 71' dir (11). Erkeklerde pankreas kanseri görülme olasılığı kadınlara oranla biraz daha yaygındır (12).

GLOBOCAN 2020 verilerine göre pankreas kanseri, 496.000 vakasının 466.000 tanesinin ölüm nedeni olmuştur. Her iki cinsiyette de mortalite açısından değerlendirildiğinde yedinci sırada yer almaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde bu oran artış gösterebilmektedir. Bunun

sebebi olarak obezite, diyabet, alkol kullanım oranındaki artış ve tanı/kayıtların tutulmasındaki gelişmelerin etkili olabileceği düşünülmüştür (1). Şekil 1’ de GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde pankreas kanserine bağlı tahmini ölüm oranları görülmektedir.



Şekil 1. GLOBOCAN 2020 verilerine göre pankreas kanserine bağlı mortalite oranları (13)

2.3 Pankreatik Duktal Adenokarsinom Histopatolojisi

Panreatik duktal adenokarsinom genellikle orta yada küçük boyutlu atipik tübüler bezlerden oluşur. Fakat tümörler arasında hatta tümörün kendi içinde bile büyüme paterninde farklılıklar mevcuttur. Pankreas adenokarsinomu hastanın prognozunu etkileyebilecek olan tübüler olmayan komponentler de içerebilir. Örneğin; berrak hücreler, kribriform komponent gibi (14). Desmoplastik stroma pankreas adenokarsinomunun en önemli özelliklerindendir. Stroma; fibroblastlar, kollajen lifler, yıldızsı hücreler ve inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır (15). Histopatolojik grade in hesaplanması prognoz açısından önemlidir (16). Grade hesaplanmasında mitoz miktarı, müsin içeriği, tübüler yapının varlığı, nükleer polimorfizm gibi parametrelere bakılır (14).

2.4 Pankreas Kanserinin Evrelemesi

AJCC (Amerikan ortak kanser komitesi)'nin yaptığı pankreas kanserinin TNM sınıflaması tablo 1' de gösterilmektedir. TNM sınıflamasına göre düzenlenen hastalığın prognozu açısından oldukça önemli olan evreleme ise tablo 2' de gösterilmektedir (17). Pankreas kanserinin tanı anında daha küçük boyutlarda ve düşük evreye sahip olmasının prognoz açısından olumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanınması çok önemlidir (18).

Tablo 1.1 Pankreas kanserinin TNM sınıflandırması (17)

	Primer Tümör (T)
<u>TX</u>	Primer tümör değerlendirilememektedir
<u>T0</u>	Primer tümörle ilgili bulgu bulunmamaktadır
<u>Tis</u>	Karsinoma in situ
<u>T1</u>	Pankreasla sınırlı tümör, en büyük çap ≤ 2 cm T1a - En geniş tümör boyutu ≤ 0.5 cm T1b - En geniş tümör boyutu $> 0,5$ cm ve < 1 cm T1c - En geniş tümör boyutu 1-2 cm
<u>T2</u>	Pankreasa sınırlı en geniş tümör boyutu > 2 cm ve ≤ 4 cm
<u>T3</u>	Tümör > 4 cm
<u>T4</u>	Boyuttan bağımsız olarak çölyak aksise, süperior mezenterik artere ve/veya hepatik artere invaze

Tablo 1.2 Pankreas kanserinin TNM sınıflandırması (17)

	Çevresel Lenf Düğümleri (N)
<u>NX</u>	Çevresel lenf bezleri değerlendirilememektedir
<u>N0</u>	Çevresel lenf bezi metastazı yok
<u>N1</u>	1-3 lenf bezi metastazı var
<u>N2</u>	$4 \geq$ lenf bezi metastazı var
	Uzak Metastaz (M)
<u>M0</u>	Metastaz yoktur
<u>M1</u>	Metastaz vardır

Tablo 2. Pankreas kanserinin evrelemesi (17)

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1,2,3	N1	M0
III	T1,2,3	N2	M0
	T4	N0,1,2	M0
IV	T1,2,3,4	N0,1,2	M1

2.5 Pankreas Kanserinin Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin etyolojisi hala tam olarak netleştirilememiştir. Genetik mutasyonlar ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (19). Pankreas kanseri vakalarının yaklaşık %90' ı sporadik olarak, %7' si ailesel pankreas kanseri, %3' ü ise kalıtsal kanser sendromlarının bir parçası olarak karşımıza çıkar (20). Diğer gastrointestinal tümörlerden farklı olarak pankreas kanserinin risk faktörlerinin kanıtları zayıftır ve vakaların yalnızca %40' ında risk faktörleri gösterilebilmektedir (11).

2.5.1 Değiştirilebilir risk faktörleri

Sigara kullanımı: Pankreas kanseri riski sigara içme süresi ve miktarının fazlalığıyla doğru orantılı olarak artış gösterir. Günlük içilen her beş sigarada ve pasif içicilik durumunda kanser riskinde %50' lik artış olduğu gösterilmiştir (21). Sigaranın kanser oluşturma mekanizması olarak gen mutasyonlarına yol açması (KRAS, p53) ve kronik inflamasyonu tetiklemesiyle sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınıp hücrenin transformasyonunu etkilediği belirtilmiştir (11).

Alkol: Yüksek doz alkol alımının pankreas kanserini arttırdığı bilinmektedir. Özellikle kronik pankreatite neden olması ve alkol metabolitleriyle de hücrel gen instabilitesi oluşturmaları nedeniyle önemli risk faktörlerindendir (22).

Obezite: ACR (American Cancer Society)' ye göre obezite farklı kanser oluşumlarında önemli bir risk faktörüdür. Pankreas kanseri de onlardan biridir. VKİ (beden kitle indeksi) normal bireylere göre fazla kilolu ve obez olanlarda pankreas kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (21). Dünya Kanser Araştırma Fonu' nun 2012' de yaptığı bir çalışmada VKİ'deki her 5 kg/m²' lik artışın pankreas kanseri riskini kadın yada erkek cinsiyet farketmeksizin %10 arttırdığı gösterilmiştir (23).

Beslenme özellikleri: Kırmızı et, kızartılmış yiyecekler ve nitrozaminlerin tüketiminin artmış riskle ilişkili olduğu görülmüştür (20).

2.5.2 Değiştirilemeyen risk faktörleri

Cinsiyet ve yaş: Erkeklerde kadınlara oranla pankreas kanseri görülme sıklığı hafif artmıştır. Tanı alan hastaların çoğunluğu 50 yaşından büyüktür ve özellikle hayatın yedinci ve sekinci dekadı en yüksek riskli olan dönemdir (22).

Etnik köken: Afrikalı-Amerikalılarda pankreas kanseri oranı muhtemelen BRCA2 gen mutasyonunun daha fazla olması nedeniyle artış göstermektedir (24).

Kan grubu: A veya B kan grubu olan bireyler O kan grubu olanlarla kıyaslandığında artmış risk grubundadırlar (22).

Diabetes mellitus: Özellikle tip 2 DM' de hiperinsülinemi ve IGF1' deki artış pankreatik glandüler hücre proliferasyonunu ve hücreler arasındaki etkileşimi arttırması nedeniyle kanser riski oluşturmaktadır (11).

Kronik pankreatit: Pankreas kanserinde risk faktörlerinden biridir. Özellikle erken başlangıçlı kalıtsal yada kistik fibrozis ilişkili olan kronik pankreatitlerde risk daha çok artmıştır (20).

Hereditör bazı hastalıklar da pankreas kanseri riskini arttırmaktadır. Bunlar içerisinde HBOC (kalıtsal meme ve over kanser sendromu), HNPCC (kalıtsal non-poliposis kolorektal kanser sendromu), FAP (ailesel adenomatöz poliposis), PJS (peutz-jeghers sendromu), FAMMM (ailesel atipik multiple mol melanom sendromu), HP (kalıtsal pankreatit), KF (kistik fibrozis) yer almaktadır (11).

2.6 Pankreas Kanserinin Klinik Semptomları

Pankreas kanserinde en sık karşılaşılan semptomlar; asteni, kilo kaybı, anoreksiya, karın ağrısı, koyu idrar, sarılık, bulantı, sırt ağrısı, ishal, kusma, steatore şeklindedir. Pankreas kanserinin klinik semptomları hastalığın lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Gövde ve kuyruk yerleşimi hastaların %20-25' inde karşımıza çıkarken, %60-70 oranında baş yerleşimli olup bunların en sık semptomları sarılık, steatore ve kilo kaybıdır. Karın ağrısı tümör boyutu

küçük olsa bile hastaların çoğunda mevcuttur. Visseral tipte özellikle epigastrik bölgede sırta ve yanlara yayılabilen ağrı gözlenmektedir (25).

2.7 Pankreas Kanserinin Tanısal Yaklaşımı

2.7.1 Fizik Muayene Bulguları

Pankreas kanserli hastaların erken evrelerinde muayeneleri çoğunlukla normaldir. Sarılığı gelişmiş maligniteli hastanın sağ üst kadranda muayenesinde ele gelen, şişmiş fakat hassas olmayan safra kesesi courvoisier işareti olarak bilinir ve %83-90 oranında spesifiktir ancak maligniteye bağlı olan safra tıkanıklıklarında duyarlılığı %26-55 arasında değişmektedir. İleri evre pankreas kanseri ve diğer abdominal malignitelerde de olabilen sol supraklavikuler lenf nodu (virchow nodülü) ve tekrarlayan yüzeysel tromboflebitler (trousseau belirtisi) muayenede gözlemlenebilen diğer bulgulardır (26).

2.7.2 Laboratuvar İncelemeleri

Karın ağrısıyla başvuran hastalarda bakılan biyokimya incelemesinde pankreas kanserinin yerleşimi baş bölgesindeyse ve safra yollarına bası yapıyorsa bu durumda gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin değerlerinde yükseklik karşımıza çıkabilir. Karın ağrısıyla gelen hastada akut pankreatit eşlik edip etmediğini değerlendirmek amacıyla amilaz, lipaz bakılması da önerilir (25).

Hastaya eşlik eden kilo kaybı, karın ağrısı, sarılık gibi bulguların da olması durumunda tümör markerları gönderilebilir. Pankreas kanseri tanısında tümör markerlarının faydası minimumdur. Ca19-9' un sensitivitesi %50-75, spesifitesi %83 arasında değişmektedir (26). Pankreas kanserinde diğer bakılan tümör markerı CEA (karsinoembriyogenik antijen)'dir. Sensitivite %25-54, spesifitesi %75-91 arasında değişmektedir (27).

2.7.3 Görüntüleme Yöntemleri

Abdominal ultrasonografi; karın ağrısı yakınmasıyla başvuran hastalarda abdominal ultrasonografi (USG) kolay ulaşılabilirlik ve düşük maliyetli olmasından ötürü ilk yapılan görüntüleme yöntemidir (28,29).

USG’ de pankreasta hipoekoik görünüm, pankreas kanalının genişliği ve ana safra kanalında genişleme olması pankreasta tümör olasılığını düşündürür. Fakat bağırsak gazlarının görüntülemeyi engellemesi, yapan kişinin deneyimi gibi dış faktörlerden etkilenmesi nedeniyle doğruluk oranı genellikle %50-70 arasında değişmektedir (30). Özellikle 3 cm’den küçük olan tümörlerde bu oran daha da azalmaktadır (27).

Bilgisayarlı tomografi; ilk olarak USG yapılan bulgu saptanan yada saptanmamasına rağmen klinik olarak pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda yapılan ilk kapsamlı görüntülemedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yada kontrast alerjisi olan hastalar dışında kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi önerilir.

Multi detektörlü BT (MDBT); kontrast kullanılarak yapılan görüntülemedir ve ince kesit görüntüleme, daha yüksek çözünürlük ve hızlı görüntü elde etme olanağı sağlar. Damarsal yapılarla olan ilişkisini ayrıntılı bir şekilde gösterir ve bu avantajlarla pankreas kanserinin erken tanısı ve doğru evrelendirilmesinde oldukça yardımcıdır (31). BT’ nin pankreas kanserini tanımda sensitivitesi %89, spesifitesi ise %90 olarak belirtilmiştir (32).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); pankreas kanserinde görüntülemeye kullanılabilecek bir diğer yöntemdir. MRG’ ın pankreas görüntülemesinde birkaç faydası mevcuttur. Kontrast madde verilmeden önce BT’ ye göre kıyaslandığında daha iyi yumuşak doku görüntülemesi sağlar bir diğeri ise pankreatobiliyer sistemin non invaziv olarak incelenme olanağını sağlar. MRCP (manyetik rezonans kolanjiopankreatografi), MR’ ın T2 ağırlıklı sekanslarında uzun eko süreleri ile elde edilir ve pankreatik-biliyer sisteme ait duktus incelenmesinde oldukça fayda sağlar (30). MRG’ de T1 ağırlıklı görüntülemelerde pankreas kanseri çevredeki parankime göre bol fibröz stroması nedeniyle hipovaskülerdir ve hipodens

görünümde karşımıza çıkar (31). Yapılan analizlerde MRG'nin pankreas görüntülemesinde %89 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup BT'ye eş değer olduğu gösterilmiştir (33).

Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP); pankreas kanserinde kullanılabilecek diğer görüntüleme yönteminden biridir. ERCP ile pankreas kanalı ve safra kanalı değerlendirilmesi ayrıntılı olarak yapılabilen tıkanma sarılığı gibi durumlarda tedavi olanağı da sağlaması açısından önemlidir. İşlem sırasında histoloji yada sitoloji için örnek alma imkanı sağlar fakat duyarlılığı %50-60 civarlarındadır (25). Unsinat proseteki tümörler, kuyruktaki yada aksesuar kanaldaki tümörlerin gözden kaçabilmesi ve intraduktal kontrast uygulaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (30). USG ve BT' de görüntülemelerde patoloji saptanmamasına rağmen klinik olarak şüphe devam ediyorsa yada kronik pankreatit ile ayırımında ERCP kullanımı faydalı olabilir (34).

Endoskopik ultrasonografi (EUS)' da pankreas kanseri normal parankim ile karşılaştırıldığında hipoekoik görünümlü, düzensiz sınırları olan, heterojen bir kitledir. Küçük kitlelerde, komşu lenf nodu metastazlarında ve majör vasküler yapıların invazyonunda duyarlılığı BT, MRG ve PET (Pozitron emisyon tomografi)'e göre oldukça yüksektir (35,36). EUS' un en büyük kısıtlılıkları uygulayan kişinin deneyimi oldukça önemlidir ve uzak metastazlar için herhangi bir görüntüleme olanağı sağlamaz (35). EUS ile ince iğne aspirasyon biyopsisi alınabilir ve bunun pankreas kanserindeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %86.8 ve %95.8'dir (37).

Pozitron emisyon tomografi (PET-BT)' de pankreas adenokanseri taramasında radyoizotop olarak F-18 fluorodeoksiglukozu (FDG) kullanılır. Bu sayede kanser hücreleri gibi metabolik olarak aktif olan hücrelerin görüntülenmesi sağlanmış olur. PET görüntülenmesi genellikle BT' den sonra yapıldığı için duyarlılık ve özgüllük de buna bağlı değişiklik gösterir. Pozitif BT bulgusu olan PET' in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %92 (87-95) ve % 68 (51-81), negatif BT bulgusu olan PET' in duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %73 (50-88) ve %86 (75-93)' dir (31). Pankreas kanserinde PET'in kullanımıyla alakalı çelişkiler mevcuttur. Bazı yayınlar BT ile gözden kaçan

metastatik hastalığı yakalamada yararlı olduğunu savunur (38). Bazıları ise periton içinde ve karaciğer dahil küçük uzak metastazları kaçırdığını savunur (39).

2.8 Pankreas Adenokarsinomunun Tedavisi

2.8.1 Neoadjuvan Tedavi

2019 NCCN(National comprehensive cancer network) yönergelerine göre borderline rezektabl hastalık dışında rezektabl olan hastalarda hala direk cerrahi uygulanması tavsiye edilmektedir (40). Borderline rezektabl olan neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılması planlanan hastalarda uygulanan rejimler şu şekildedir (41):

- FOLFİRİNOX/mFOLFİRİNOX (5-Fluorourasil, lökovorin, irinotekan ve okzaliptin +/- radyoterapi)
- Gemitabin+nab-Paklitaksel (+/- radyoterapi)
- Gemitabin+sisplatin (+radyoterapi yalnızca BRCA1/2 veya PALB2 mutasyonu olanlarda)

2.8.2 Cerrahi Tedavi

Pankreatik duktal adenokarsinomanın cerrahi uygulanabilecek evrede yakalanma oranı yaklaşık %10-20 civarındadır. Pankreas başında yerleşmiş olan tümörlerde yapılan cerrahi pankreatikoduodenektomi işlemidir. Pankreas gövde ve kuyruk kesiminde olan tümörlerde distal pankreatektomi ve splenektomi cerrahisi uygulanır. Bazı seçilmiş vakalarda total pankreatektomi uygulanabilir. Cerrahi uygulanmış hastalarda bile lokal nüks yada uzak metastaz gelişme oranının yüksek olması nedeniyle ortalama sağ kalım 15-20 ay, cerrahi uygulanmış bu hastalarda ortalama beş yıllık sağ kalım %8-15 arasında değişmektedir (42).

2.8.3 Kemoterapi Tedavisi

Cerrahi sonrası verilen adjuvan tedavilerde gemitabin ve fluorourasil bazlı yaklaşımlar mevcuttur. ESPAC-4 çalışmasında yalnızca gemitabin tedavisiyle gemitabin+kapesitabin

kombinasyonu karşılaştırılmış ve kombine tedavinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. PRODIGE24/CCTGPA' den elde edilen sonuçlarda mFOLFİRİNOX ve gemitabin tedavisi karşılaştırılmış ve mFOLFİRİNOX tedavisinde genel sağkalımın arttığı gözlenmiştir. AFACT çalışmasında gemitabin ve gemitabin+ nab-paklitaksel tedavisi karşılaştırılmış hastalıksız yaşam süresinde anlamlı fark olmamakla birlikte kombine tedavide genel yaşam süresinde uzama görülmüştür (43). Cerrahi uygulanamayan metastatik yada lokal ileri olan hastalıkta ilk sıra tedavide FOLFİRİNOX yada gemitabin+nab-paklitaksel, BRCA1/2 yada PALB2 mutasyonu olanlarda FOLFİRİNOX yada gemitabin+sisplatin tedavisi uygulanır. Hastanın performans skoru kötüyse bu durumda yalnızca gemitabin tedavisi uygulanabilir. Lokal ileri yada metastatik hastalıkta performans skoru iyi olan hastalar için gemitabin+erlotinib kombinasyonu da kullanılabilir (44).

2.8.3.1 Kemoterapotik Ajanların Etki Mekanizması

5-Fluorourasil, urasil analogudur. Pirimidin antimetaboliti olup timidilat sentetaz inhibitörü olarak etkilidir (45).

İrinotekan, DNA topoizomera 1 inhibitörü olarak hızlı çoğalan hücrelerde DNA hasarlanması ve hücre ölümüne yol açarak anti tümör etki göstermektedir (46).

Oksaliptin, DNA ile bağlanarak hasar oluşturup hücre ölümüne neden olur, alkileyici ajan olarak bilinir (47).

Gemitabin, pirimidin nükleozid antimetaboliti olup, nükleik asit sentezi üzerinden etki ederek anti tümör etki gösterir (48).

Paklitaksel, hücre siklusu için gerekli olan mikrotübüllerin depolimerizasyonunu engelleyerek etki gösterir. Nab-paklitaksel ise albümine bağlı olan paklitakseldir daha yararlı bir farmakokinetik ve daha az toksisite sağlar (49).

Sisplatin, diğer platin bileşikler olan karboplatin, oksaliptin gibi DNA' ya bağlanarak oluşan hasarla hücrenin ölümüne neden olur (50).

Kapesitabin, tümör dokusunda fluorourasile dönüşen bir ön ilaçtır. Antimetabolit olup oral olarak kullanılmaktadır (51).

2.8.4 İmmunoterapi

Pankreas kanserinde diğer kanserlerden farklı olarak denenmiş olan immunoterapi ajanlarına karşı iyi bir yanıt gözlenmemiştir. İmmunoterapiye karşı olan bu yanıtsızlık kanser hücrelerinin antijenitesinin zayıflığına, hatalı antijen sunumuna ve güçlü bir immunosupresif tümör mikroçevresinin bulunmasına bağlanmıştır (52).

2018 yılında ASCO (Amerikan klinik onkoloji derneği) klinik uygulama kılavuzunun güncellemesinde PD-1 (programlanmış hücre ölümü 1) inhibitörü olan pembrolizumabın metastatik pankreas kanserinde ikinci sıra tedavi olarak kullanılması önerilmiştir. Pembrolizumabın tedavide kullanılabilmesi için MSI-H (yüksek mikrosatellit instabilite) veya dMMR (yanlış eşleşme onarım eksikliği) testlerinin pozitif çıkması gerekmektedir (53).

2.8.5 Hedefe Yönelik Tedaviler

2.8.5.1 EGFR İnhibitörü

Erlotinib, epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) karşı oluşturulan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Pankreas kanseri oluşumu ve progresyonunda önemli olan EGFR yolağını inhibe eder. Lokal olarak ileri ve metastaz yapmış pankreas kanseri tedavisinde gemitabin ile birlikte kullanımı izole gemitabin kullanımına göre sağkalım açısından daha olumlu sonuçlanmıştır (54).

2.8.5.2 PARP İnhibitörü

Poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri, özellikle BRCA mutasyonu bulunan DNA çift heliks kırıklarındaki tamirinde hatası bulunan tümörleri hedef alır (55).

Olaparib, PARP inhibitörü olarak POLO çalışmasının bulguları sonucunda BRCA mutasyonu bulunan en az dört aylık platin bazlı kemoterapi almış olan metastatik pankreas kanserli hastaların kullanımı için onay almıştır (56).

2.8.5.3 NTRK İnhibitörleri

NTRK (nörotrofik tirozin reseptör kinaz) gen füzyonu pozitif olanlarda larotrectinib, entrectinib tedavileri de kullanılabilir. NTRK 1/2/3 gen füzyon pozitifliği yaklaşık %1 oranında karşımıza çıkmakta olup onkojenik özellik göstermektedir. Bu nedenle NTRK pozitif metastatik pankreas kanserli hastaların tedavisinde kullanılmak üzere 2018 yılında larotrectinib, 2019 yılında entrectinib onay almıştır (57).

2.8.6 Radyasyon Tedavisi

Pankreas kanserinde radyoterapinin (RT) kullanımıyla ilişkili klinik çalışmalar devam etmektedir. Rezektabl/borderline rezektabl olan hastalıkta neoadjuvan olarak kemoradyoterapi şeklinde kullanılabilir. Cerrahi uygulanmış pankreas kanserinde adjuvan tedavide kemoterapi önerilmekle birlikte RT' nin klinik çalışmaları devam etmektedir. RT kullanılacaksa lokal rekürrens riski yüksek olan hastalarda kemoterapi sonrasında kemoradyoterapi şeklinde uygulanabilir. Lokal ileri olan hastalıkta progresyonu yavaşlatmak amacıyla yada cerrahi öncesi uygulanabilir. Palyatif tedavi olarak ağrı kontrolü, kanama kontrolü veya obstruktif durumlarda RT uygulanabilir (44).

2.9 Pankreas Adenokarsinomuyla İlgili Genler

Pankreas karsinomunun gelişmesinde etkili olan tümör supresör genler arasında p16/CDKN2A, TP53 ve SMAD4 vardır (58). p16/CDKN2A(siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A) yada INK4A olarak da bilinen gen pankreas karsinomunda en sık inaktive edilen tümör supresör gendir. Yaklaşık %90' dan fazla hastada bu mutasyon gözlenmektedir. p16, siklin bağımlı kinaz inhibitör ailesine ait protein kodlar ve bu sayede hücre döngüsünün G1/S fazını baskılayarak hücrenin büyümesini engeller (59).

TP53, diğ er adıyla p53 olarak da bilinir ve tümör supresör genlerden biridir. Pankreas kanserinde yaklaşık %70 oranında karşımıza çıkar. Oksidatif stres yada DNA hasarı gibi durumlarda büyümeyi durdurup apoptozu indükler. Aynı zamanda CDKN1A' nın ekspresyonunu arttırarak hücre döngüsünün ilerlemesine engel olur (60).

SMAD4, DPC4/MADH4 olarak da isimlendirilir. Pankreas kanserinde %50 oranında mutasyona uğramış olarak karşımıza çıkan tümör süpresör genlerden biridir (60). SMAD4, TGF  reseptörlerinden gelen sinyallere aracılık eder. Sitoplazmada gelen sinyallerde birlikte diğ er SMAD' larla birleşip nükleusa geçerek fonksiyon gösterirler. Gen ekspresyonunda değ işikliğ e neden olup büyümenin inhibisyonuna neden olur (61).

KRAS, onkojenik genlerden biridir ve pankreas kanserinin erken evrelerinde ortaya çıkan %90' dan fazla mutasyonuyla karşılaşılan gendir (58). KRAS, GTPaz' ların Ras ailesinin bir üyesini kodlar. KRAS, HRAS ve NRAS perifer l membran proteinleridir ve büyüme faktörleri, sitokinler, hormon reseptörlerinden gelen sinyallerin iletiminde görevlidirler. Ras mutasyonlarının kanserlerde sık görülmesinin nedeni çok fazla onkojenik sinyal yolağını aktive etmesinden dolaydır. MAPK, PI3K/AKT/mTOR yolağı gibi yolakları aktive ederek hücrenin büyümesine, hayatta kalma ve metastatik özelliklerinin artmasına neden olur (62).

S100P, kalsiyum bağlayıcı protein olan S100 ailesinin 25 üyesinden birisidir. Hücre içi, hücre dışı yada her iki alanda da fonksiyonu olabildiğ i bildirilmiştir. Hücre dışı S100P' nin glikasyon son ürünleri için olan reseptörüne (RAGE) bağlanıp sinyal yolaklarını aktive ettiğ i gösterilmiştir. RAGE ile etkileşime giren S100P' nin MAPK ve NF B sinyal yolağını aktive ederek tümör büyümesinde ve ilaç direncinde etkili olduğ u bildirilmiştir (63).

COL10A1 (kollajen tip X alfa 1 zincir), endokondral kemikleşme sırasında hipertrofik kondrositlerden ekprese olan kısa zincirli kollajen tipidir (64). COL10A1' in fazla ekspresyonunda tümörün epitelyal-mezenşimal geçişinde artış meydana geldiğ i ve tümörün daha agresif özellikler kazandığ ı bilinmektedir. Daha  nceki çalışmalarda kolon, mide ve meme kanserlerinde COL10A1' in aşırı ekprese olduğ u ve kötü prognoz ile ilişkili olduğ u

gösterilmiştir. Aynı şekilde pankreas kanserinde de ekspresyonunda artış olduğu görülmüş fakat hangi mekanizmaları kullandığı netleştirilememiştir (65).

INHBA (inhibin beta subunit A), TGF- β süperaillesinin bir üyesidir. Homodimerize olarak aktivin A' yı, inhibin ile heterodimerize olarak inhibini oluşturabilir. Aktivin A ve inhibin kanser gelişiminde etkili olmanın yanı sıra organizmanın ve embriyojenik gelişimin birçok aşamasında etkilidir (66). TGF- β 1/INHBA1 homodimer Aktivin A/Nodal sinyal yolağı, pankreas kanser hücreleri ve tümör mikro ortamı arasındaki bağlantıyı sağlar ve tümör stromasını düzenler. Pankreatik kanser kök hücrelerinin kendini yenileme ve ilaç direnci oluşturmaya neden olur (67).

SLC6A14 (çözünen taşıyıcı ailesi 6 üye 14), asidik aminoasitler olan aspartat ve glutamat hariç tüm aminoasitler için taşıyıcı görevi üstlenir. Pankreas kanseri dışında da birçok kanserde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (68). SLC6A14, taşıdığı substratlarını hücre içinde 1000 kattan fazla konsantre edebilir ve bu şekilde tümör hücreleri için eşsiz bir aminoasit taşıyıcısıdır (69).

SULF1 (Sülfataz 1), sülfataz ailesinin bir üyesidir. Hücre yüzeyinde bulunarak heparan sülfat proteoglikanının sülfatlanmasını düzenler ve hücreyel sinyal iletimine katılabilir. Pankreas kanserinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir fakat SULF1 artışında tümör boyutunun daha küçük olduğu buna rağmen kanser invazyonunda artışa neden olduğu bildirilmektedir (70).

COL11A1 (kollajen tip 11 alfa 1 zincir), kollajen ailesinin bir üyesidir. Ekstrasellüler matrisde bulunur. Özellikle pankreas kanserinde tümör mikroçevresinde yoğun desmoplastik stroma bulunması nedeniyle önemlidir. Akt sinyal yolağı üzerinden apoptosisi engeller. COL11A1/Akt/CREB yolağı ile Bcl-2 ve BAX arasındaki dengeyi bozar, ilaç direncine neden olur (71).

CEACAM6 (karsinoembriyojenik antijenle ilişkili adezyon molekülü 6), glikozil fosfatidil inositol (GPI) bağlantılı hücre yüzeyi glikoprotein ailesinin bir üyesidir. Epitelyal mezenşimal geçiş (EMT), organ gelişimlerinde, yara iyileşmesinde veya kanserin progresyonuna neden

olabilen hücrelerin bir çok işlevinde rol alabilen bir sistemdir. CEACAM6' da EMT' yi indükler, hücrelerin adezyonunu engeller ve yeniden şekillenmesine neden olarak kanser hücrelerinin metastaz ve invazyon yeteneklerini artırır (72).

CTHRC1 (kollajen triple helix tekrar içeren-1), hasarlı arterlerden salgılanan kemik formasyonu, neovaskülarizasyon ve dokuların yeniden şekillenmesinde rol alan hormon benzeri bir proteindir. Birçok kanser çeşidinde arttığı gösterilmiştir. Src, MEK (mitojenle aktive protein kinaz), ERK(hücre dışı sinyalle aktive kinaz), Rac1, fokal adezyon kinaz gibi önemli sinyal moleküllerinin aktivasyonuna yol açarak kanserlerin ilerlemesine ve metastaza neden olduğu gösterilmiştir (73).

GJB2 (gap junction β -2), adherent hücreler arasında iyon ve küçük moleküllerin geçişini sağlayan gap junction protein ailesinin bir üyesini kodlar. Kanser dokusunda tümör stroması ve hücreleri arasında hastalığın progresyonunu kolaylaştıracak sinyal iletimlerini sağladığı düşünülmektedir (74).

COL1A2 (kollajen tip 1 alfa 2 zinciri), çoğu bağ dokusunda, kemik, tendon, dermis gibi yapılarda tip 1 kollajen üretimini kodlar. Mekanizması net olmamakla birlikte kanser hücrelerinin proliferasyonu, migrasyon ve invazyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (75).

GABRP (gama-aminobütirik asit tip A reseptör alt birimi pi), inhibitör sinaptik etkileşime neden olan, çok alt birimli gama aminobütirik asit A reseptörünün bir alt birimini kodlar. GABRP' nin ekspresyonunda artış olması durumunda pankreas kanseri hücrelerinde intraselüler Ca^{+2} un artışına yol açarak MAPK, Erk gibi sinyal yollarını aktive edip büyümeye neden olduğu gösterilmiştir (76).

TFF1 (trefoil faktör 1), gastrointestinal sistemde mukus salgılayan hücreler tarafından salgılanır, mukozal hasarlanmaya karşı koruma ve onarım sağlar. Pankreasın normal hücrelerinden salgılanmaz, erken evrelerden itibaren pankreas kanserinde salgılandığı gösterilmiştir. Daha evvel mide, kolon, meme ve prostat kanserinde de sekresyonunda artış

olduğu bildirilmiştir. Pankreas kanserinde fonksiyonu tam olarak netleştirilememekle birlikte apoptosisi engellediği ve invazyonu arttırdığı bilinmektedir (77).

MMP1 (matrix metalloproteinaz 1), matrix metalloproteinaz ailesinin bir üyesidir. Bu ailedeki proteinler normal fizyolojik süreç olan embriyolojik gelişim, dokunun şekillenmesi süreçlerinde rol oynadığı gibi aynı zamanda artrit, metastaz gibi hastalık süreçlerinde de ekstraselüler matrixin parçalanmasına neden olurlar. Pankreas kanserinde MMP1 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir fakat hastalık üzerindeki etkileri tam olarak netleştirilememiştir. Daha önceki yayınlarda kötü prognozla ilişkili olduğuna dair veriler olsa da uzun süreli sağ kalımla ilişkili olduğuna dair veriler de bulunmaktadır (78).

CTSE (katepsin E), pankreas kanserinde de artış gösteren intraselüler aspartik bir proteazdır. Pankreas kanseri dışında daha evvel mide, serviks, akciğer adenokarsinomu, mesane ve over karsinomunda da ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Katepsin E' nin pankreas kanserinde tanı için biyobelirteç yada tedavide yeni hedef olmasına yönelik çalışmalar yapılmış fakat daha kapsamlı araştırmalar yapılması önerilmiştir (79).

SFN (stratifin), hücre döngüsü kontrol noktasında görevli olan protein kodlar. Farklı kanser çeşitleriyle birlikte pankreas kanserinde de ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Hastalığın evresinin ilerlemesiyle ekspresyonundaki artış daha da belirginleşmiş ve düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (80).

CST1 (sistatin SN), sistein proteazlarının proteolitik aktivitesini inhibe etmesini sağlayan sistatin ailesinin bir üyesini kodlar. Daha önceki yayınlarda mide kanseri, kolorektal karsinom ve özefagusun skuamoz hücreli karsinomunda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Pankreas kanserinde de CST1' de artış olduğu, hastalığın proliferasyonunu ve invazyonunu arttırarak daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81).

SERPINI2 (serpin ailesi I üye 2), serin proteaz inhibitörleri ailesinin bir üyesini kodlar. Pankreas kanserinde ekspresyonunun azaldığını gösteren yayınlar mevcuttur. Kanser hücrelerinde büyümeyi, motiliteyi, invazivliği azalttığı düşünülmektedir (82).

CTRL (kimotripsin benzeri proteaz), bu gen serin tip endopeptidaz kodlanmasını sağlar. Pankreasta ifade edilir ve sindirim enzimi olarak işlev gördüğü düşünülür. Daha evvel pankreas kanserinde ekspresyonunun azaldığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (83).

PNLIPRP2 (pankreatik lipaz ilişkili protein 2), pankreas sekresyonundaki lipazı kodlayan genlerden biridir. Pankreas adenokarsinomunda düşük eksprese olduğu ve kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte hangi mekanizma üzerinden etkili olduğu netleştirilememiştir (84).

EGF (epidermal büyüme faktörü), EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü)' ye bağlanan ligandlar içerisinde en önemlilerinden biridir. EGFR' nin fosforilasyonu sonrasında Ras/Raf/MEK/ERK ve PI3K/Akt/mTOR yolları aktive olur. Bu nedenle EGF bu yollar üzerinden epitelyal-mezenşimal geçiş sürecinde ve metastaz oluşumunda rol oynar (85).

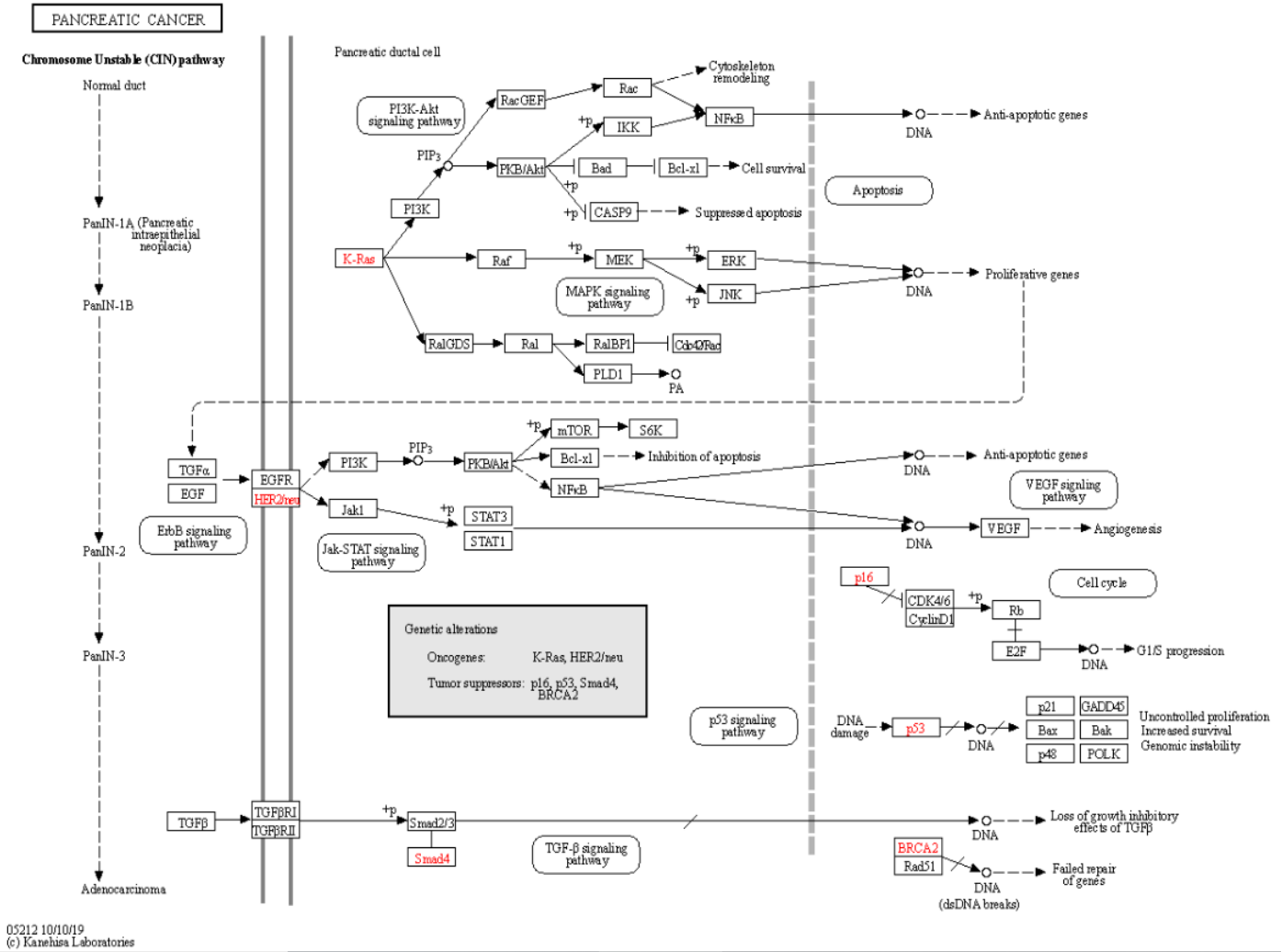
2.10 Pankreas Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Sinyal Yolları

Pankreas kanserinin öncül lezyonu olan pankreatik intraepitelyal neoplazilerden (PanIN) itibaren duktal adenokarsinom gelişinceye kadar rol oynayan önemli sinyal yolları şekil 2'de gösterilmiştir (86).

Pankreatik duktal adenokarsinom hücrelerinin %90' dan fazlasında K-Ras mutasyonu gözlenmektedir. Bu mutasyonla birlikte birçok sinyal yolağı aktive hale gelir. Bunlardan biri olan PI3K-Akt yolağı, K-Ras ile birlikte kanser hücrelerinde bulunan büyüme faktörlerinin reseptörlerinden gelen uyarılarla da aktive olabilir. PI3K-Akt yolağı, hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, migrasyonu, apoptozu, büyüme faktörlerine karşı hücrel cevapı, malign transformasyonu Nf-kB, mTOR, p27, GSK3β gibi sinyal kaskadlarını kullanarak düzenler (87).

K-Ras yada BRAF mutasyonu sonrasında MAPK sinyal yolağı aktive olabilir. Aktive olan her bir MAPK sınıfı nükleusa geçer ve burada bazı transkripsiyon faktörlerini fosforilleyerek hücrenin proliferasyonunu, farklılaşmasını, apoptozis ve stres yanıtını etkileyen değişikliklere neden olur (88).

ErbB sinyal yolağının oluşmasında dört farklı reseptör vardır. ErbB1, EGFR olarak da bilinir bunun dışında ErbB2, ErbB3 ve ErbB4 bulunmaktadır. ErbB1/EGFR için yedi farklı ligand vardır. Bunlar içinde EGF ve TGF-alfa en bilinenleridir. ErbB sinyal yolağının çalışmasıyla RAS/RAF/MAPK, PLC γ 1/ PKC, PI3K/AKT ve STAT yolakları da aktifleştirilir. Bu sayede hücre proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması düzenlenir (89).



Şekil 2. Pankreas adenokarsinomu gelişiminde rol oynayan yolaklar (86)

Jak-STAT, hayvanlarda hücrenin büyümesi, çoğalması, apoptoz, homeostazis gibi fonksiyonlardan sorumlu olan önemli bir sinyal yolağıdır. Daha önceki çalışmalarda da bu yolakta olan mutasyonların pankreas kanserinin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş, Jak-STAT yolunu baskılayıp pankreas kanseri hücrelerinin apoptozunu arttırmak amacıyla çeşitli ajanların çalışması yapılmıştır (90).

VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), kendisi için olan reseptörleri VEGFR1-2-3' den herhangi birine bağlanarak endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu, damar geçirgenliği gibi önemli görevlerden sorumludur. Tümör anjiogenezinde özellikle VEGFR2' ye bağlanarak PI3K/Akt, mTOR gibi sinyal yolaklarını da aktive ederek fonksiyon gösterir (91).

p53, hücre genomunun korunmasını sağlayan tümör supresör gen olarak bilinir. Normal hücrelerde DNA hasarlanmasında, onkogen aktivasyonu, hipoksi gibi durumlarda DNA onarımı, hücre döngüsünü durdurma yada apoptoz yoluyla hücrenin devamlılığını sağlar. Pankreas kanseri hücrelerinde de yaklaşık %80 oranda p53 gen mutasyonu ile karşılaşılır (92).

TGF- β sinyal yolağı pankreas adenokarsinomunda erken evrelerde tümör supresör rol oynarken ileri evrelerde onkogen özelliğinde çalışır. Erken evrelerde VEGF azaltıp, trombospondin-1' i arttırarak pankreas kanserinin ilerlemesini engeller. İleri evrelerde ise EMT' yi indükleyerek kanserin invazyon ve metastaz özelliğini arttırır (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Mikroarray Veri Setlerinin Toplanması

Pankreatik duktal adenokarsinom ve normal pankreas dokusuna ait mRNA ekspresyon verilerinin toplanması amacıyla GEO (Gene Expression Omnibus) veritabanı kullanıldı. Bu veritabanında ‘GPL570’, ‘homo sapiens’, ‘expression profiling by array’ ve ‘pancreatic cancer’ araştırma detayına yazılarak sonuçlar daraltıldı. Çıkan sonuçlardan yalnızca normal dokuya ve pankreatik duktal adenokarsinomaya ait olan GPL570: [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array yöntemini kullanan veriler çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uygun GSE18670, GSE19650, GSE15471, GSE16515 veri setleri elde edildi. GSE18670 veri setinde 6 adet normal, 6 adet pankreas kanseri; GSE19650 veri setinde 7 adet normal pankreas dokusuna ait örnek; GSE15471 veri setinde 39 normal, 39 kanser dokusuna ait örnek ve GSE16515 veri setinde 16 adet normal, 36 adet pankreas kanserine ait örnek elde edilmiştir. Bu şekilde toplamda 68 adet normal dokuya, 81 adet pankreatik duktal adenokarsinomaya ait mikroarray verisi toplandı.

3.2 Veri Setlerinin İşlenmesi ve Farklı Eksprese Olan Genlerin Tanımlanması

Geo’ dan elde edilmiş olan ham ekspresyon verilerinin normalizasyonu ve sonrasındaki istatistiksel çözümlemelerinin yapılmasında RStudio programı (sürüm 1.4.1106) kullanılmıştır. Ekspresyonu artmış yada azalmış olan prob adları ilerleyen basamaklarda kullanılabilmesi için RStudio programında hgu133plus2 paketi kullanılarak gen adları ve Entrez veritabanındaki kayıt numaralarına çevrilmiştir. Elde edilmiş olan genlere ait bu Entez ID’ ler R programındaki xlsx ve bioMart paketleri kullanılarak farklı eksprese olan gen isimlerine (DEG = differentially expressed genes) çevrilmiştir. Öncelikle Log2FC (fold change) $1 >$ ve < -1 olarak istatistiksel anlamlı kabul edilip değerlendirildiğinde toplamda 826 adet farklı eksprese olan gen tanımlandı. Bunlardan 595 adet up regüle olan genin kat sayısı $2 \geq \log_2FC \geq 1$ arasında , 125 adet down regüle olan genin kat sayısı $-2 \leq \log_2FC \leq -1$ arasında değişmekteydi. Bu nedenle farklı eksprese olan genlerin anlamlılığını arttırmak amacıyla analiz ederken p değeri $<0,05$, $\log_2FC \geq 2$ ve ≤ -2 şeklinde kullanılmıştır.

3.3 Farklı Eksprese Olan Genlerin Yolak Zenginleştirme Analizi

DEG'lerin rol aldığı yolak analizi yapılırken R programındaki enrichR paketi kullanılmıştır. Gen Ontolojisi (GO) [moleküler fonksiyon, biyolojik süreç, hücresel komponent], Kyoto Genler ve Genler Ansiklopedisi (KEGG), Hallmark ve Metabolit yolak analizi yapıldı. Analiz sonrası çıkan sonuçların görselleştirilmesinde R programındaki ggplot2 paketi kullanıldı. Bu analizler yapılırken adjusted p value < 0,05 olarak alındı. Ek olarak yolak analizlerinden elde edilen genler biyolojik süreç, hücresel komponent ve moleküler fonksiyon açısından ShinyGO (v0.61) kullanılarak analizlenmiştir. 'En iyi eşleşen tür' olarak insan, 'P değeri kesme (FDR)' olarak 0.05 ve 'yolak sayısı' olarak 20 parametreleri kullanılmıştır.

3.4 Protein – Protein Etkileşim Analizi ve Görselleştirilmesi

Protein-protein etkileşim analizi STRING veritabanıyla yapıldı. Farklı eksprese olan genler seçilerek STRING uygulamasına eklendi. Uygulamadaki etkileşim skoru 0,5 seçilerek istatistiksel açıdan bu değer ve üzerindeki protein-protein etkileşimleri anlamlı kabul edildi. Buradan elde edilen veriler açık kaynaklı bir biyoinformatik yazılım platformu olan Cytoscape'e (sürüm 3.9.1) aktarıldı. Ek olarak farklı eksprese olan genlerin katsayı değişimleri de Cytoscape'e eklenerek protein-protein analizinin görseli elde edildi.

4. BULGULAR

4.1 Pankreas Adenokarsinomunda Farklı Eksprese Olan Genlerin Analiz Bulguları

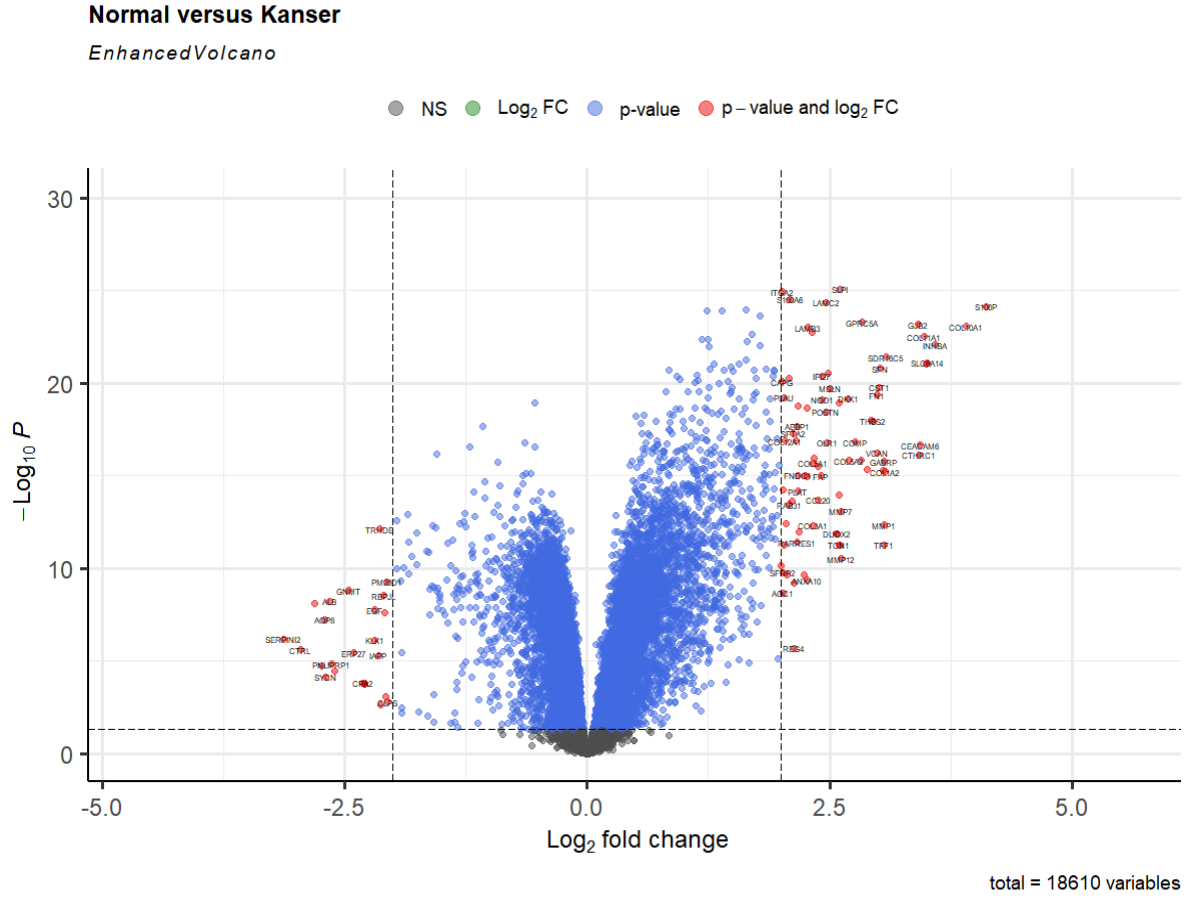
Geo (Gene Expression Omnibus) veritabanından elde edilen GSE18670, GSE19650, GSE15471, GSE16515 veri kümeleri kullanılarak normal pankreas dokusuna ait 68, pankreas duktal adenokarsinoma ait 81 adet RNA mikroarrayi elde edildi. Bu örnekler p değeri $<0,05$, $\log_2FC \geq 2$ ve ≤ -2 olarak analiz edildiğinde farklı eksprese olan 107 gen tespit edildi. Bu genlerden 26 tanesinin down regüle (tablo 3), 81 tanesinin up regüle (tablo 4) olduğu gözlemlendi. Şekil 3’ de ise elde edilen bu genler volcano plot yöntemiyle gösterilmiştir.

Tablo 3. Pankreas adenokarsinomunda down regüle olan genler

mRNA	hgnc_symbol	fcS
5276	SERPINI2	-3,13
1506	CTRL	-2,95
146456	TMED6	-2,81
5408	PNLIPRP2	-2,73
343	AQP8	-2,7
342898	SYCN	-2,69
213	ALB	-2,65
5407	PNLIPRP1	-2,63
51032	CELA2B	-2,6
27232	GNMT	-2,45
1057	#YOK	-2,44
121506	ERP27	-2,41
1358	CPA2	-2,31
2813	GP2	-2,29
50624	CUZD1	-2,29
3816	KLK1	-2,19
1950	EGF	-2,19
3375	IAPP	-2,15
29953	TRHDE	-2,14
5319	PLA2G1B	-2,13
11317	RBPJL	-2,1
56159	TEX11	-2,09
11330	CTRC	-2,08
148811	PM20D1	-2,07
1208	CLPS	-2,06

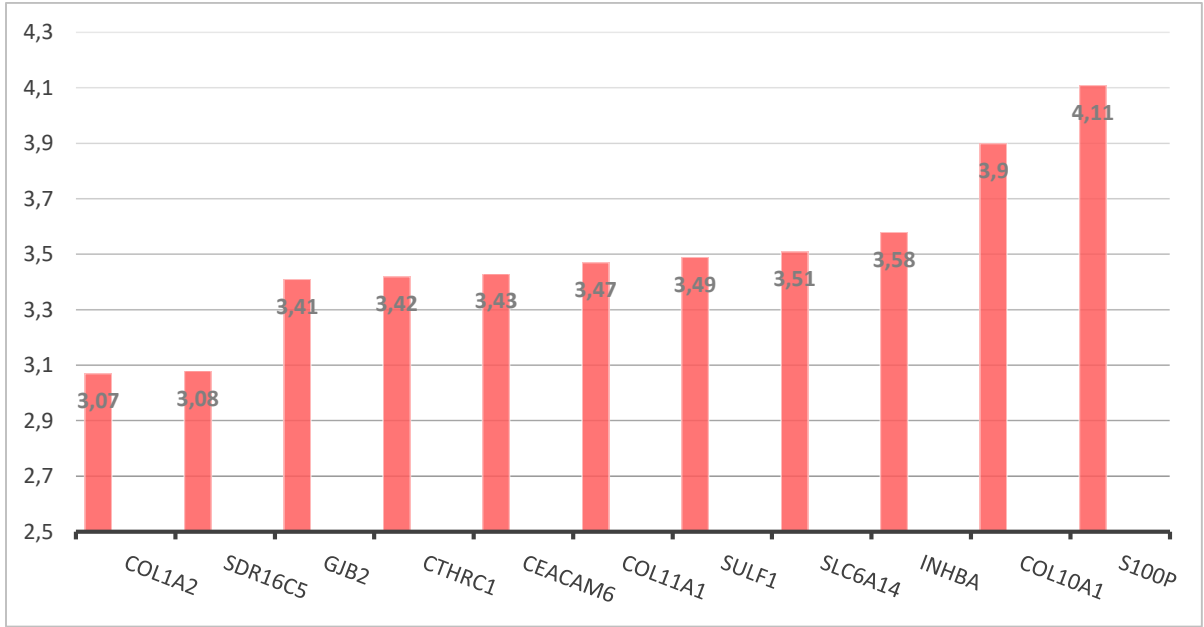
Tablo 4. Pankreas adenokarsinomunda up regüle olan genler

mRNA	hgnc_symbol	fcS	mRNA	hgnc_symbol	fcS
10551	AGR2	2	10631	POSTN	2,47
822	CAPG	2,01	4973	OLR1	2,47
3673	ITGA2	2,01	56649	TMPRSS4	2,48
25984	KRT23	2,02	10232	MSLN	2,5
6423	SFRP2	2,02	51208	CLDN18	2,56
26	AOC1	2,02	50506	DUOX2	2,57
9358	ITGBL1	2,02	3486	IGFBP3	2,6
5328	PLAU	2,03	6947	TCN1	2,6
1303	COL12A1	2,04	6374	CXCL5	2,6
114801	TMEM200A	2,05	26585	GREM1	2,6
135656	MUCL3	2,06	6590	SLPI	2,6
196051	PLPP4	2,08	4321	MMP12	2,62
11031	RAB31	2,09	4316	MMP7	2,62
6277	S100A6	2,09	22943	DKK1	2,69
25903	OLFML2B	2,11	1290	COL5A2	2,7
389376	SFTA2	2,12	1311	COMP	2,76
51316	PLAC8	2,13	3934	LCN2	2,83
83998	REG4	2,13	9052	GPRC5A	2,83
94234	FOXQ1	2,16	9909	DENND4B	2,89
5918	RARRES1	2,16	64073	C19orf33	2,93
165	AEBP1	2,16	7058	THBS2	2,95
5327	PLAT	2,17	2335	FN1	2,99
10103	TSPAN1	2,17	1462	VCAN	2,99
84624	FNDC1	2,17	1469	CST1	3,01
9245	GCNT3	2,18	2810	SFN	3,02
6424	SFRP4	2,24	1510	CTSE	3,05
7076	TIMP1	2,24	4312	MMP1	3,06
10874	NMU	2,26	7031	TFF1	3,06
79838	TMC5	2,26	2568	GABRP	3,06
11199	ANXA10	2,27	1278	COL1A2	3,07
3914	LAMB3	2,27	195814	SDR16C5	3,08
387914	SHISA2	2,32	2706	GJB2	3,41
1289	COL5A1	2,33	115908	CTHRC1	3,42
1281	COL3A1	2,33	4680	CEACAM6	3,43
84419	C15orf48	2,34	1301	COL11A1	3,47
6364	CCL20	2,38	23213	SULF1	3,49
388743	CAPN8	2,38	11254	SLC6A14	3,51
2191	FAP	2,42	3624	INHBA	3,58
3429	IFI27	2,42	1300	COL10A1	3,9
1728	NQO1	2,42	6286	S100P	4,11
3918	LAMC2	2,46			



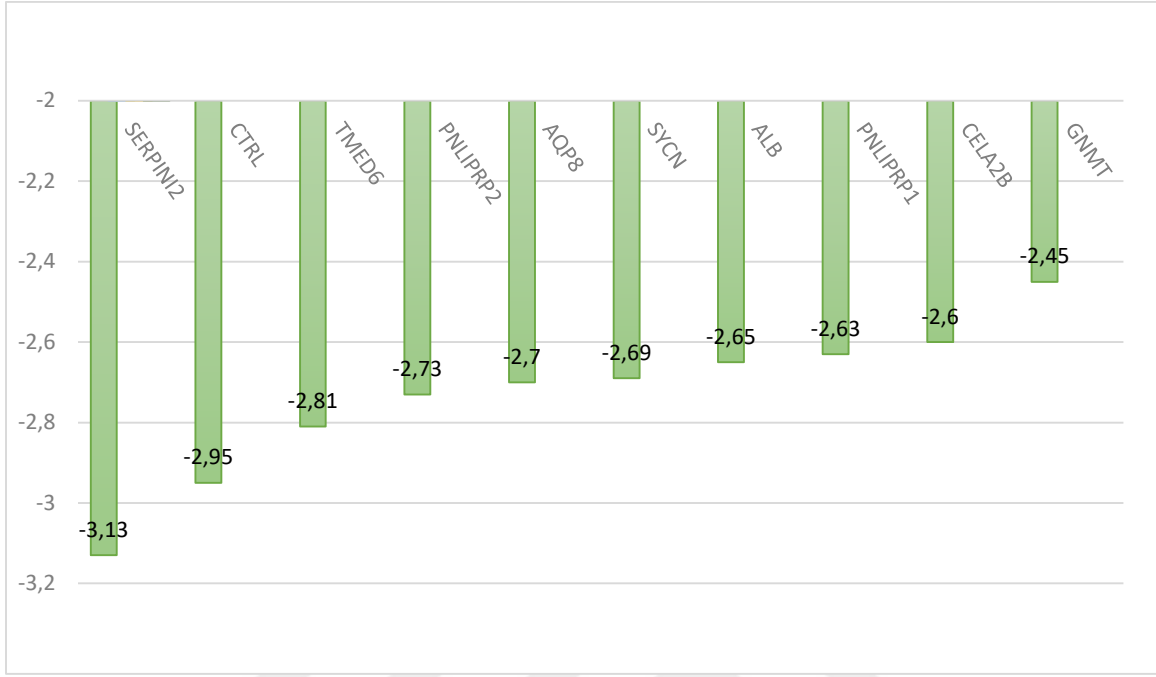
Şekil 3. Pankreas adenokarsinomunda farklı eksprese olan genlerin volcano plot şeklinde gösterimi

Down regüle olan genlerin kat değişimi $-3,1 \leq \text{Log}_2\text{FC} \leq -2$ iken, up regüle olan genlerin kat değişimi $2 \leq \text{Log}_2\text{FC} \leq 4,1$ arasında değişim göstermiştir. Şekil 4’ de en fazla up regüle olan genler gösterilmektedir. Bu genler anlamlılığı artan sırayla COL1A2, SDR16C5, GJB2, CTHRC1, CEACAM6, COL11A1, SULF1, SLC6A14, INHBA, COL10A1 ve S100P’ dir.



Şekil 4. Pankreas adenokarsinomunda fcS' si en yüksek olan on up regüle gen

Şekil 5' de ise en fazla down regüle olan 10 gen gösterilmektedir. Bunlar anlamlılığı artan sırayla GNMT, CELA2B, PNLIPRP1, ALB, SYCN, AQP8, PNLIPRP2, TMED6, CTRL, SERPINI2' dir.



Şekil 5. Pankreas adenokarsinomunda fcS' si en anlamlı olan on down regüle gen

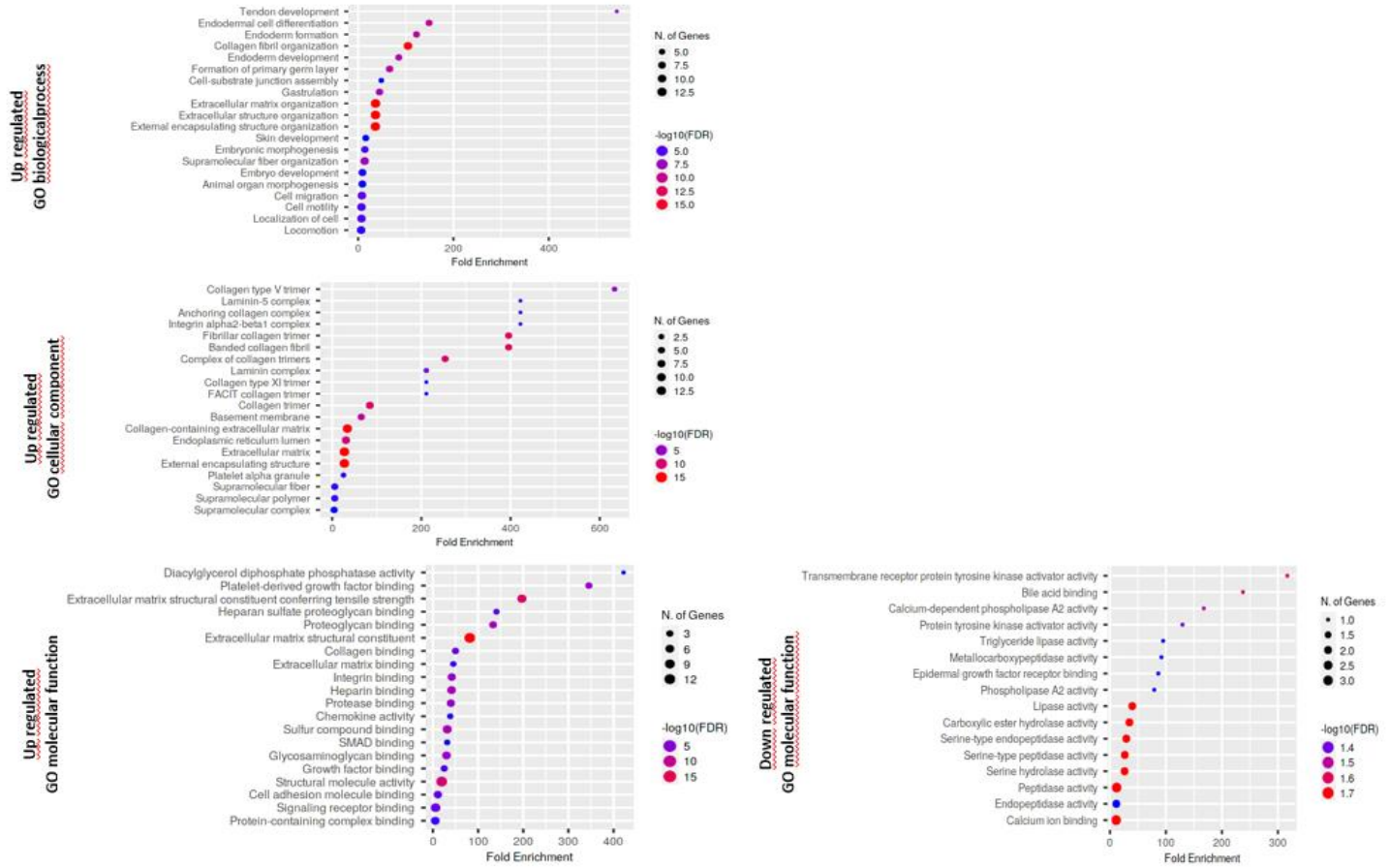
4.2 Farklı Eksprese Olan Genlerin Yolak Analizleri

Elde edilen diferansiye eksprese genlerin yolak analizleri enrichR programı kullanılarak yapıldı. Metabolik yollar, sinyal yolları, hücresel süreçlerde ve organizma sistemlerinde yer alan çeşitli yolları gösteren Kegg analizinde bu genlerin 11 farklı yolak üzerinden etki ettiği görüldü. Tablo 5' de Kegg analizde bulunan yollar, up regüle ve down regüle olan genler gösterilmektedir. Kegg analizinde genlerin özellikle protein sindirimi ve emilimi, ECM (ekstraselüler matrix)-reseptör etkileşimi, fokal adezyon ve pankreas sekresyonu ile ilişkili olduğu görüldü.

Tablo 5. Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin kegg yolağı analizi

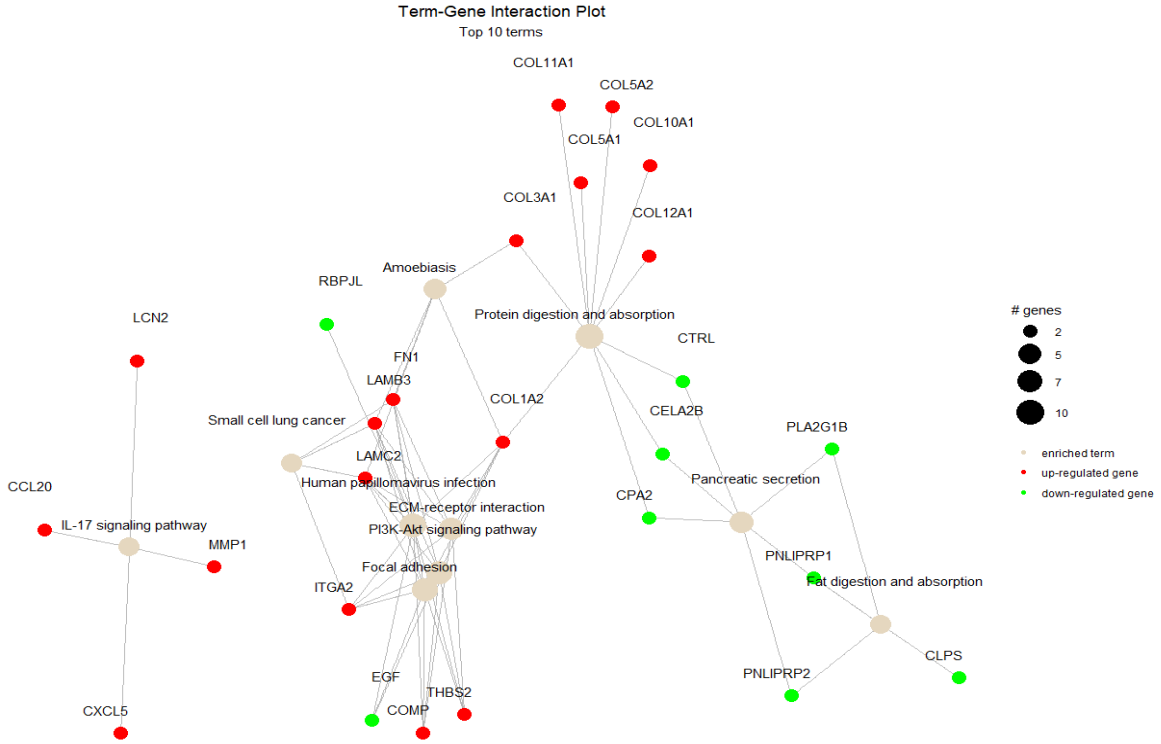
Adjusted. P.value	Term	Overlap	Up_regüle	Down_regüle
2,06 ×10 ⁻⁸	Protein sindirim ve emilimi	10/103	COL12A1, COL5A1, COL3A1, COL5A2, COL1A2, COL11A1, COL10A1	CTRL,CELA2B, CPA2
2,48×10 ⁻⁵	ECM-reseptör etkileşimi	7/88	ITGA2,LAMB3, LAMC2,COMP, THBS2, FN1, COL1A2	
0,00045	Fokal adezyon	8/201	ITGA2,LAMB3,LAMC2,COMP, THBS2, FN1, COL1A2	EGF
0,00049	Pankreatik sekresyon	6/102		CTRL,PNLIPRP2, PNLIPRP1, CELA2B,CPA2, PLA2G1B
0,0015	Human papillomavirus enfeksiyonu	9/331	ITGA2,LAMB3,LAMC2,COMP, THBS2, FN1, COL1A2	EGF, RBPJL
0,001516	Yağ sindirim ve emilimi	4/43		PNLIPRP2, PNLIPRP1, PLA2G1B, CLPS
0,00349	Amibiasis	5/102	LAMB3,COL3A1,LAMC2, FN1, COL1A2	
0,0086	PI3K-Akt sinyal yolağı	8/354	ITGA2,LAMB3,LAMC2,COMP, THBS2, FN1, COL1A2	EGF
0,0182	Küçük hücreli akciğer kanseri	4/92	ITGA2, LAMB3, LAMC2, FN1	
0,01828	IL-17 sinyal yolağı	4/94	CCL20, CXCL5, LCN2, MMP1	
0,0439	Gliserolipit metabolizması	3/61	PLPP4	PNLIPRP2, PNLIPRP1

Kegg analizinde elde edilen up-down regüle olan genlerin gen ontolojisi (GO) bulunan biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerine göre yapılan analizinden elde edilen veriler şekil 6'da gösterilmiştir. Bu analiz ile birlikte kegg yolağında biyolojik süreç ve hücresel komponente ait down regüle gen olmadığı görülmüştür.



Şekil 6. Kegg yolağı analizindeki up/down regüle olan genlerin gen ontolojisi (GO) bulunan biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerindeki gösterimi

Kegg yolağında yer alan up ve down regüle olan bazı genlerin birden fazla yolakta rol oynadığı şekil 7’ de gösterilmiştir.



Şekil 7. Kegg yolağı - gen etkileşimi analizi

Moleküler fonksiyon, biyolojik süreç ve hücresel komponent içerikleri bulunan GO analizi sonucunda 50 adet yolak gösterilmiştir (tablo 6.1, 6.2, 6.3, 6.4). Diferansiye eksprese genlerin özellikle ekstraselüler matrix organizasyonu, ekstraselüler yapı organizasyonu, dış kapsülleyici yapı organizasyonu, proteolizis, kollajen lif organizasyonu, supramoleküler lif organizasyonu, endodermal hücre farklılaşması gibi yolaklar üzerinde etkili olduğu görüldü. GO analizi incelendiğinde daha çok ekstraselüler matrix organizasyonu ve sinyal yollarıyla ilişkili yolakların olduğu gözlemlendi.

Tablo 6.1 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi

Adjusted. P.value	Term	Overlap	Up_regüle	Down_regüle
$9,4432 \times 10^{-14}$	Ekstraselüler matriks organizasyonu (GO:0030198)	20/300	CAPG,ITGA2,COL12A1, TIMP1,LAMB3,COL5A1, COL3A1,LAMC2,POSTN, GREM1,MMP12,MMP7, COL5A2,COMP,FN1,VCAN, MMP1,COL1A2,COL11A1, COL10A1	
$9,656 \times 10^{-12}$	Ekstraselüler yapı organizasyonu (GO:0043062)	16/216	ITGA2,LAMB3,COL5A1, COL3A1,LAMC2,POSTN, MMP12,MMP7,COL5A2, COMP,FN1,VCAN,MMP1, COL1A2,COL11A1,COL10A1	
$9,656 \times 10^{-12}$	Dış kapsülleme yapı organizasyonu (GO:0045229)	16/217	ITGA2,LAMB3,COL5A1, COL3A1,LAMC2,POSTN,MMP12, MMP7,COL5A2,COMP,FN1,VCAN, MMP1,COL1A2,COL11A1,COL10A1	
$5,416 \times 10^{-10}$	Proteolizis (GO:0006508)	16/287	PLAU,AEBP1,PLAT,CAPN8,FAP, OLR1,TMPRSS4,MMP12,MMP7, CTSE, MMP1	CTRL,CELA2B, CPA2,TRHDE, CTSC
$7,155 \times 10^{-9}$	Kollajen fibril organizasyonu (GO:0030199)	10/89	COL12A1, LAMB3, COL5A1, COL3A1, LAMC2, GREM1, COL5A2, COL1A2, COL11A1, COL10A1	
0,000052	Supramoleküler fibril organizasyonu (GO:0097435)	12/351	COL12A1, LAMB3, COL5A1, COL3A1, LAMC2, GREM1, COL5A2, COL1A2, COL11A1, COL10A1	IAPP, PLA2G1B
0,000085	Endodermal hücre farklılaşması (GO:0035987)	5/32	COL12A1, LAMB3, FN1, COL11A1, INHBA	
0,00013	Endoderm formasyonu (GO:0001706)	5/36	COL12A1, LAMB3, FN1, COL11A1, INHBA	
0,00231	Hücresel komponent ayrışması (GO:0022411)	5/66	CAPG, TIMP1, MMP12, MMP7, MMP1	
0,00231	Ekstraselüler matriks ayrışması (GO:0022617)	5/66	CAPG, TIMP1, MMP12, MMP7, MMP1	
0,00307	Reseptör internalizasyon regülasyonu (GO:0002090)	4/36	SFRP4, GREM1, DKK1	EGF

Tablo 6.2 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi

Adjusted. P.value	Term	Overlap	Up_regüle	Down_regüle
0,0041	Nötrofil ilişkili immünite (GO:0002446)	11/488	AOC1, PLA2, RAB31, PLAC8, OLR1, TCN1, SLPI, LCN2, CEACAM6, S100P	PLA2G1B
0,0045	Cilt gelişimi (GO:0043588)	5/80	COL5A1, COL3A1, COL5A2, SFN, COL1A2	
0,0058	Zimogen aktivasyonu (GO:0031638)	4/45	PLA2, PLAT	CUZD1, KLK1
0,01125	Hücre-matriks adezyonu (GO:0007160)	5/100	ITGA2, ITGBL1, COL3A1, MSLN, FN1	
0,01167	Hücre popülasyon proliferasyonun pozitif regülasyonu (GO:0008284)	10/474	SFRP2, S100A6, TIMP1, LAMC2, CXCL5, GREM1, FN1, CEACAM6	EGF, PLA2G1B
0,01167	Reseptör internalizasyonunun pozitif regülasyonu (GO:0002092)	3/23	SFRP4, GREM1	EGF
0,011672	Nötrofil degranülasyonu (GO: 0043312)	10/481	AOC1, PLA2, RAB31, PLAC8, OLR1, TCN1, SLPI, LCN2, CEACAM6, S100P	
0,01181	İmmün yanıtta nötrofil aktivasyonu (GO:0002283)	10/485	AOC1, PLA2, RAB31, PLAC8, OLR1, TCN1, SLPI, LCN2, CEACAM6, S100P	
0,01372	Wnt sinyal yolağının regülasyonu (GO:0030111)	5/111	SFRP2, SFRP4, SHISA2, DKK1, SULF1	
0,01578	Hücre protein metabolik süreci (GO:0044267)	9/417	PLAT, TIMP1, MSLN, IGFBP3, FN1, VCAN, MMP1	ALB, GNMT
0,01644	Endotelial hücre-matriks adezyonunun fibronektin aracılığıyla düzenlenmesi (GO:1904904)	2/6	MMP12, CEACAM6	

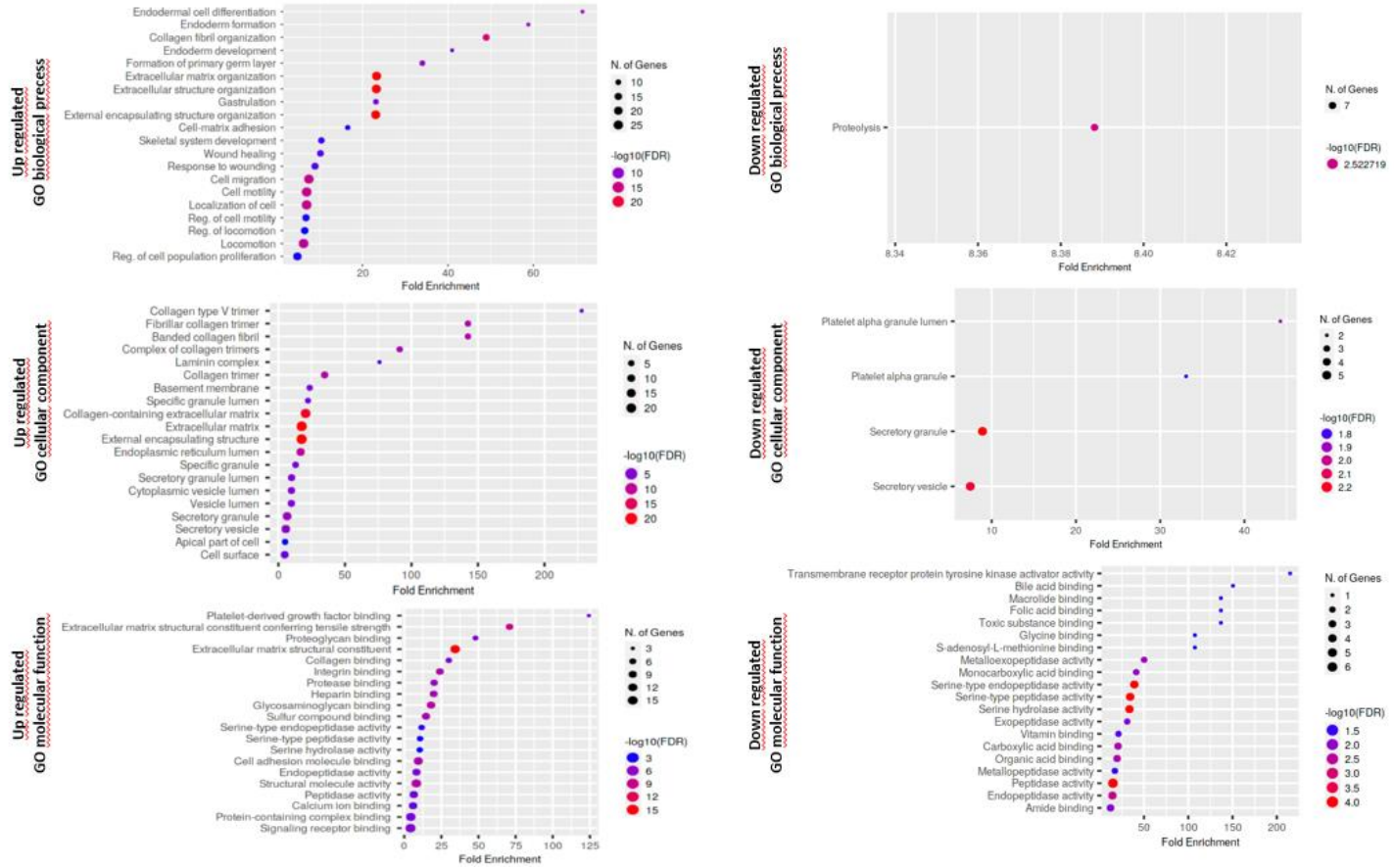
Tablo 6.3 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi

Adjusted. P.value	Term	Overlap	Up_regüle	Down_regüle
0,016450	Fibroblast proliferasyonunun pozitif regülasyonu (GO:0048146)	3/28	S100A6, FN1	PLA2G1B
0,01751	Ekstremit gelişimi (GO:0060173)	3/29	GREM1, DKK1, COMP	
0,01944	Sinyal iletiminin negatif regülasyonu (GO:0009968)	7/267	SFRP2, SFRP4, SHISA2, IGFBP3, DKK1, SULF1	EGF
0,02251	Integrin ilişkili sinyal yolağı (GO:0007229)	4/75	ITGA2, ITGBL1, COL3A1, FN1	
0,02251	Hücre popülasyon proliferasyonunun regülasyonu (GO:0042127)	12/764	SFRP2, SFRP4, TIMP1, LAMC2, IGFBP3, CXCL5, GREM1, FN1, CEACAM6, INHBA	EGF, PLA2G1B
0,022512	Nötrofil migrasyonu (GO:1990266)	4/77	CCL20, CXCL5	GP2, PLA2G1B
0,022512	Yara iyileşmesi, epidermal hücrelerin yayılması (GO:0035313)	2/8	COL5A1, MMP12	
0,022512	Hücre-substrat bağlantı grubu (GO:0007044)	3/34	LAMB3, LAMC2, FN1	
0,026042	SMAD protein fosforilasyonunun negatif regülasyonu (GO:0060394)	2/9	GREM1, DKK1	
0,026042	Plazminojen aktivasyonu (GO:0031639)	2/9	PLAU, PLAT	
0,026042	Duyu organ morfogenez (GO:0090596)	2/9	COL5A1, COL5A2	
0,02639	Hücre migrasyonunun negatif regülasyonu (GO:0030336)	5/144	SFRP2, TIMP1, COL3A1, IGFBP3, SULF1	
0,02909	Hücre motilitesinin pozitif regülasyonu (GO:2000147)	6/221	PLAU, LAMC2, DUOX2, MMP7, CEACAM6	EGF
0,0297	Epidermis gelişiminin pozitif regülasyonu (GO:0045684)	2/10	SFRP4, SFN	
0,0308	Protein fosforilasyonunun negatif regülasyonu (GO:0001933)	5/152	SFRP2, IGFBP3, GREM1, DKK1, SFN	

Tablo 6.4 Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin GO analizi

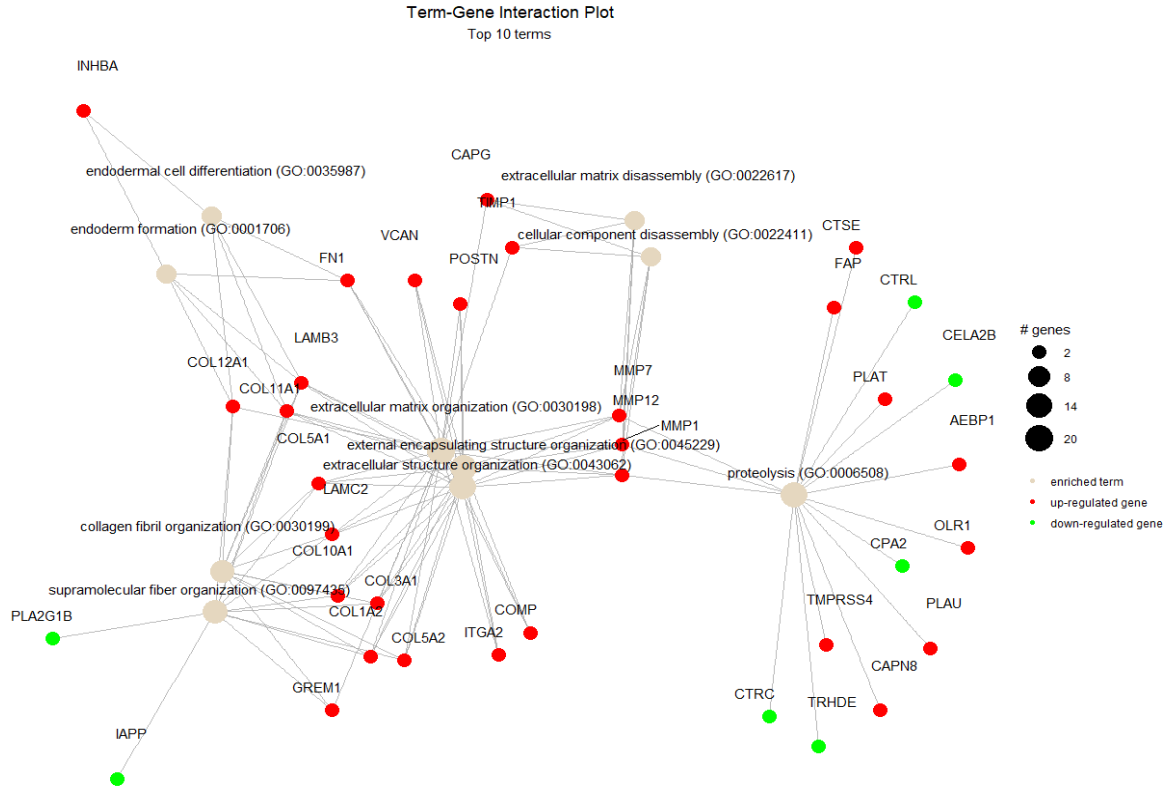
Adjusted. P.value	Term	Overlap	Up_regüle	Down_regüle
0,03343	Kalp kası hücre farklılaşmasının düzenlenmesi (GO:2000725)	2/11	GREM1, DKK1	
0,03343	UV-A' ya hücrel yanıt (GO:0071492)	2/11	TIMP1, MMP1	
0,03387	İskelet sistemi gelişimi (GO:0001501)	5/158	COMP, VCAN, COL1A2, SULF1, COL10A1	
0,03508	Reseptör aracılı endositozun pozitif regülasyonu (GO:0048260)	3/44	SFRP4, GREM1	EGF
0,03648	Hemidesmosome Assembly (GO:0031581)	2/12	LAMB3, LAMC2	
0,03648	Hücrel sürecin pozitif regülasyonu (GO:0048522)	10/625	SFRP2, TIMP1, LAMC2, CXCL5, GREM1, DKK1, FN1, CEACAM6	EGF, PLA2G1B
0,03718	Fibroblast proliferasyonunun pozitif regülasyonu (GO:0048145)	3/46	S100A6, FN1	PLA2G1B
0,04542	Hücrel metabolik sürecin pozitif regülasyonu (GO:0031325)	4/105	SFRP4, GREM1, INHBA	EGF
0,04542	Fibroblast büyüme faktörü reseptör sinyal yolağının negatif regülasyonu (GO:0040037)	2/14	SHISA2, SULF1	
0,04542	UV-A yanıtı (GO:0070141)	2/14		
0,04910	Düzenlenmiş ekzositoz (GO:0045055)	5/180	TIMP1, MMP1, RAB31, TIMP1, FN1	ALB, EGF
0,04910	Ekstraselüler matriks organizasyonunun düzenlenmesi (GO:1903053)	2/15	AEBP1, FAP	
0,04910	Fibrinoliz (GO:0042730)	2/15	PLAU, PLAT	

Şekil 8’ de ise bu yollarda yer alan genlerin moleküler fonksiyon, biyolojik süreç ve hücresel komponent kategorilerinde daha çok hangi alanlarda görev aldıkları gösterilmiştir.



Şekil 8. Go yolağı analizindeki up/down regüle olan genlerin biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerindeki gösterimi

Kegg analizinde olduğu gibi burada da bazı genlerin farklı yollar üzerinden etki ettiği gösterildi (şekil 9).



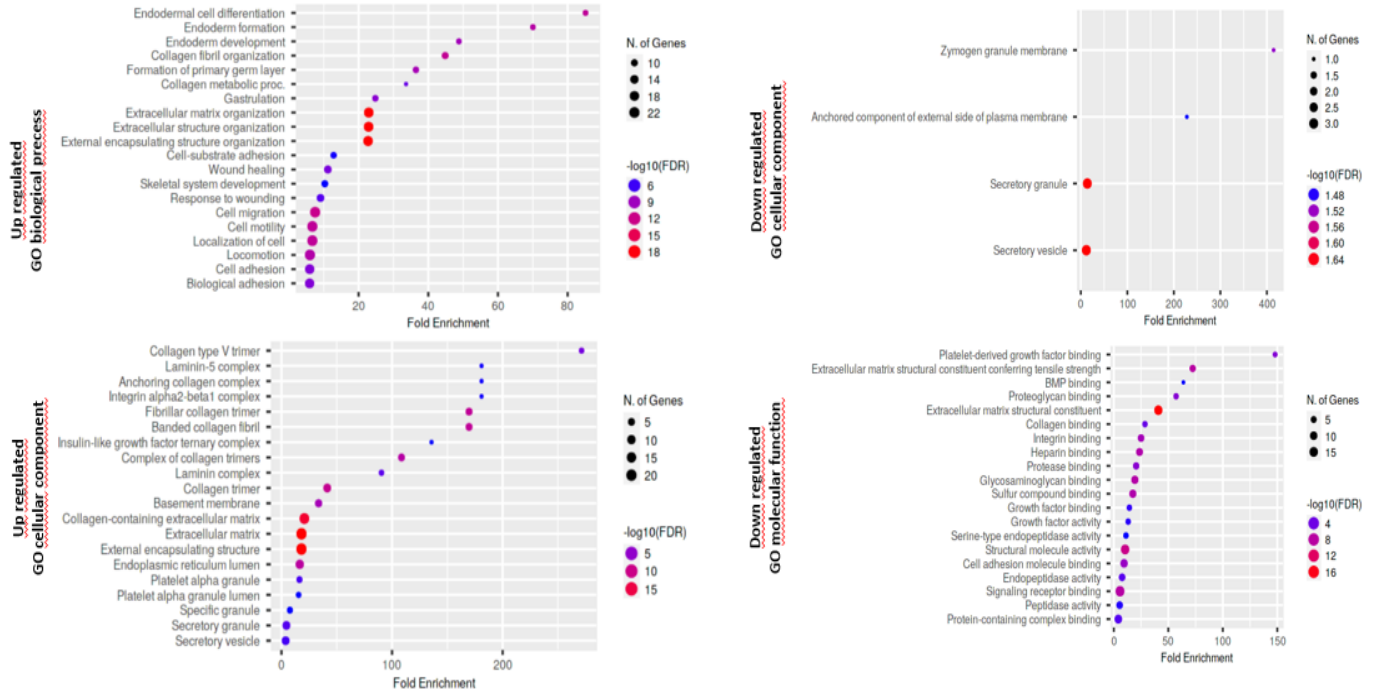
Şekil 9. GO yolağı - gen etkileşimi analizi

Hallmark yolağında ise kanser için yapıtaş niteliğindeki yollar içerisinde analiz yapıldı. Bizim araştırmamızda 10 adet yolak bulundu (tablo 7). Burada özellikle epitelyal mezenşimal geçiş, koagülasyon, anjiyogenezis, K-Ras sinyal yolağının daha anlamlı sonuçlandığı görüldü. Hallmark analizinde genlerin down regülasyonundan daha çok up regüle olduğu gözlemlendi. Araştırmamızda metabolit yolak analizi de yapılmasına rağmen anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Tablo 7. Pankreas adenokarsinomunda up regüle ve down regüle olan genlerin hallmark yolağı analizi

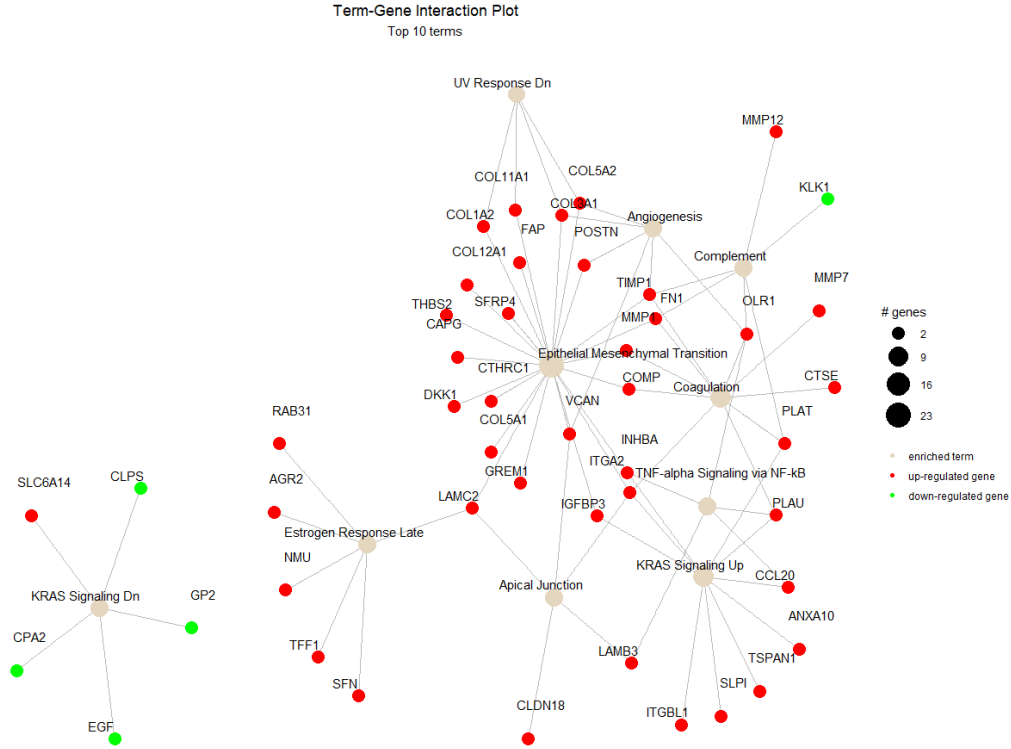
Adjusted P.value	Term	Overlap	Up_regüle	Down_regüle
$4,6548 \times 10^{-23}$	Epitelyal mezenşimal geçiş	23/200	CAPG, ITGA2, COL12A1, SFRP4, TIMP1, COL5A1, COL3A1, FAP, LAMC2, POSTN, IGFBP3, GREM1, DKK1, COL5A2, COMP, THBS2, FN1, VCAN, MMP1, COL1A2, CTHRC1, COL11A1, INHBA	
$4,9492 \times 10^{-8}$	Koagülasyon	10/138	ITGA2, PLAUI, PLAT, TIMP1, OLR1, MMP7, COMP, FN1, CTSE, MMP1	
$3,3979 \times 10^{-7}$	Anjiyogenez	6/36	TIMP1, COL3A1, POSTN, OLR1, COL5A2, VCAN	
$8,5661 \times 10^{-7}$	KRAS Sinyal artışı	10/200	ITGA2, ITGBL1, PLAUI, PLAT, TSPAN1, ANXA10, CCL20, IGFBP3, SLPI, INHBA	
0,00356	Östrojen yanıtı geç	6/200	AGR2, RAB31, NMU, LAMC2, SFN, TFF1	
0,003568	Kompleman	6/200	PLAT, TIMP1, OLR1, MMP12, FN1	KLK1
0,014689	NF-kB aracılığıyla TNF-alfa sinyali	5/200	PLAU, LAMB3, CCL20, OLR1, INHBA	
0,014689	Apikal bağlantı	5/200	ITGA2, LAMB3, LAMC2, CLDN18, VCAN	
0,014689	KRAS Sinyal azalması	5/200	SLC6A14	CPA2, GP2, EGF, CLPS
0,022515	UV yanıtında azalma	4/144	COL3A1, COL5A2, COL1A2, COL11A1	

Diğer iki analizde olduğu gibi burada da genlerin gen ontolojisinde yer alan biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerine göre analizleri yapıldı (şekil 10). Diğerlerinden farklı olarak hallmark yolağında bulunan up regüle genlerin moleküler fonksiyon kategorisinde, down regüle olan genlerin ise biyolojik süreç kategorisinde karşılığı gözlenmemiştir.



Şekil 10. Hallmark yolağı analizindeki up/down regüle olan genlerin gen ontolojisinde yer alan biyolojik süreç, moleküler fonksiyon, hücresel komponent kategorilerindeki gösterimi

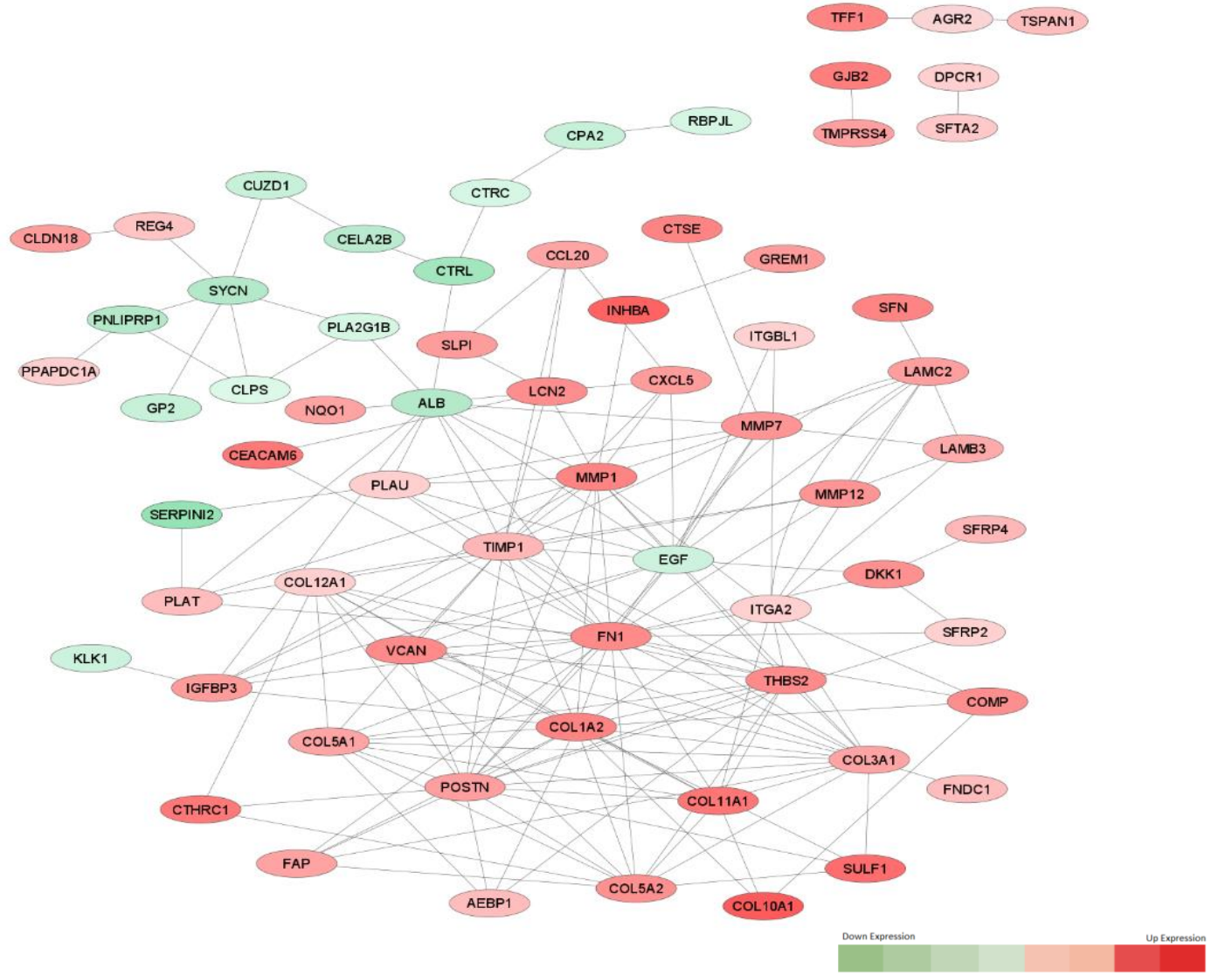
Diğer pathway analizlerinde olduğu gibi burada da bazı genlerin birden fazla yolak üzerinden etki ettiği şekil 11’ de gösterilmiştir. Up regüle genlerin baskın olduğu dikkat çekmektedir.



Şekil 11. Hallmark yolağı - gen etkileşimi analizi

4.3 Protein-Protein Etkileşim Analiz Sonuçları

Farklı eksprese olan 106 genin protein-protein etkileşim analizi STRING veritabanı kullanılarak elde edildi. Etkileşim skoru 0,5 alındığında toplamda 176 adet proteinler arasında ilişki tespit edildi. Elde edilen sonuçlar Cytoscape üzerinden görselleştirildi. Şekil 12’ de bu analiz gösterilmektedir. Birçok proteinin birbiriyle bağlantı içinde olduğu görüldü. Özellikle etkileşim ağının merkezinde olan proteinler FN1, COL1A2, TIMP1, POSTN, COL3A1, MMP1, EGF, THBS2, ALB, ITGA2’ di.



Şekil 12. Farklı eksprese olan genlerin protein-protein etkileşim analizi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Pankreas kanseri, mortaliteye göre sıralandığında tüm kanserler arasında yedinci sırada yer alan, ileri evre hastalıkta beş yıllık sağ kalımı ortalama %2-9 arasında değişen oldukça mortal bir hastalıktır (1,3). Kötü prognozlu seyretmesinin başlıca nedenleri arasında erken evrede asemptomatik olması, erken tanı imkanı sağlayacak belirteçlerin bulunmaması ve hastalığın çok hızlı metastaz yapması nedeniyle tanı anında genellikle ileri evrede olmasından kaynaklıdır (4).

Pankreas kanseri gelişiminde rol oynayan moleküler mekanizmaların, genetik değişikliklerin net olarak aydınlatılması erken tanı olanağı sağlayacak biyobelirteçlerin bulunmasına, yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesine olanak sağlaması açısından oldukça önemlidir (94). Bu nedenlerden dolayı yaptığımız çalışmada Geo veritabanı kullanılarak elde edilen GSE18670, GSE19650, GSE15471, GSE16515 veri kümelerinden normal pankreas dokusuna göre pankreas kanserinde istatistiksel anlamlı değişiklik gösteren 107 adet gen tespit edildi. 26 tanesi down regüle olurken, 81 adet genin up regüle olduğu görüldü.

Elde edilen 107 genin biyolojik fonksiyonlarını daha da netleştirmek amacıyla GO analizi, KEGG yolak analizi, hallmark yolak analizi ve metabolit analizi yapıldı. Metabolit analizinden anlamlı sonuç bulunamadı. KEGG yolak analizi ile farklı eksprese olan genlerin özellikle protein sindirimi ve emilimi, ECM-reseptör etkileşimi, fokal adezyon, pankreatik sekresyon, PI3K-Akt sinyal yolağı üzerinden etkili olduğu görüldü. ECM-reseptör etkileşimi ve fokal adezyon üzerinde durulduğunda bu yolaklarda ITGA2, LAMB3, LAMC2, COMP, THBS2, FN1, COL1A2' nin ortak olarak up regüle olduğu, ECM-reseptör etkileşiminde down regüle gen bulunmazken fokal adezyonda EGF' nin down regüle olduğu görüldü. ITGA2 (İntegrin subunit alfa 2), hücre membranında bulunan hücre-ECM bağlantısını sağlayan bir kollajen reseptörüdür (95). ITGA2' nin daha önce yapılan çalışmalarda da pankreas dışında mide, karaciğer, meme, prostat gibi kanserlerde de ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (94-96). ITGA2' nin artışı kanser hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve invazyonunu arttırdığı için düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar ITGA2' nin STAT3 yolağı üzerinden PD-L1

ekspresyonunu düzenleyerek tümörün immun sistemden kaçmasına neden olduğunu göstermiştir (96).

ITGA2 ekspresyonunu azaltarak kolorektal kanser, glioblastoma ve mide kanserinin progresyonunun yavaşlatıldığı gösterilmiştir (97,98). Tüm bu nedenlerden dolayı ITGA2 yeni bir prognostik belirteç ve immunoterapide kullanılabilecek yeni bir ajan olabilir (96).

Lamininler bazal laminanın önemli proteinlerindendir. LAMB3 (laminin subunit beta3), ekstraselüler matriksin önemli proteinlerinden birini kodlar. Pankreas, kolon, akciğer, serviks, mide ve prostat gibi kanserlerde invazivlik ve metastaz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (99). LAMB3, pankreas kanserinde PI3K-Akt yolağı üzerinden hücre döngüsü, apoptozis, hücre proliferasyonu ve invazivliği düzenler. Daha önceki çalışmalarda miR-1298, miR-329, miR-24-3p üzerinden LAMB3 hedef alınarak tümör progresyonunun engellenmesi üzerinde çalışılmıştır (100–102). Bu nedenle LAMB3 pankreas kanseri tedavisinde araştırılması gereken yeni bir hedef olarak karşımıza çıkar.

LAMC2 (laminin subunit gama 2), LAMB3 ile birlikte ekstraselüler matrix proteinlerinden birini kodlar. Ekspresyonunda artış olmasının pankreas kanserinde kötü prognoz ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (95,103,104). LAMC2, Akt/NHE1 sinyalini aktive ederek ekstraselüler matrixin asidik ortama sahip olmasını ve EMT' yi indüklediği bilinmektedir (103). Yine daha evvel yapılmış çalışmalarda EMT üzerinden etki ederek invazyon ve migrasyona ek olarak gempitabin direnci oluşturduğu, LAMC2' nin inhibisyonu durumunda gempitabin duyarlılığında artış olduğu gösterilmiş fakat ekstra çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (104).

COMP (kıkırdak oligomerik matriks protein), kollajen olmayan ekstraselüler matriks proteinlerinden birini kodlar. Literatür taraması yapıldığında çalışmamızla benzer şekilde pankreas kanserinde ekspresyonunun arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (105–107). Daha önceki çalışmalarda kronik pankreatitte ve pankreas kanserinde kronik pankreatit benzeri alanlarda dejenere olmuş asiner hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir (105,107). Bir başka

yayında ise HSF-1 (ısı şok proteini 1) aracılı COMP sekresyonunun pankreas kanserinde karaciğer metastazlarını indüklediği belirtilmiştir (106).

THBS2 (trombospondin 2), tümör anjiogenezi, proliferasyon-apoptosis arasındaki dengeyi sağlama gibi görevleri mevcuttur. Pankreas kanseri dışında miyelom, hepatoselüler karsinoma, akciğer kanseri, prostat kanseri, mide adenokanserlerinde yüksek düzeyde bulunmuştur (108,109). THBS2' nin pankreas kanserinde prognostik belirteç olarak kullanılmasını öneren yayınlar dışında Ca19-9 ile birlikte bakıldığında erken evrelerde tanı imkanı sağlayabileceğini öneren yayınlar mevcuttur. İzole Ca19-9' a göre THBS2-Ca19-9 kombinasyonunda yanlış pozitiflik oranlarının daha az ve sensitivitesi/spesifitesi daha yüksek bir tanı olanağı sağladığı belirtilmekle birlikte daha kapsamlı çalışma yapılması önerilmiştir (108–113).

FN1 (fibronektin 1), tümör mikroçevresindeki ekstraselüler matriksin majör elemanlarından. Birçok yayında FN1' in pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğu ve bunun kanser hücrelerinin proliferasyonunu, invazivliğini, anjiogenezi arttırdığı belirtilmiştir (94,95,114). COL1A2 (kollajen tip 1 alfa 2 zinciri)' nin baş-boyun kanseri, mesane kanseri ve melanomada down regüle olduğunu; karaciğer, pankreas ve over kanserinde up regüle olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (115). COL1A2' deki artış pankreas kanserinde proliferasyon, migrasyon ve invazyonu etkilemesi nedeniyle kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. MiR-25–3p' nin COL1A2' nin ekspresyonunu suprese edip kanser hücreleri üzerindeki etkilerini inhibe ettiğini belirten yayın olmakla birlikte bunun üzerinde daha genişletilmiş çalışma yapılması önerilmiştir (75).

Farklı eksprese olan genlerin GO analizi sonuçları incelendiğinde ekstraselüler yapı organizasyonu, ekstraselüler matriks organizasyonu, kollajen lif organizasyonu gibi daha çok ekstraselüler düzenlenme üzerinden etki ettiği görülmektedir. Bunlar dışında ekstremit gelişimi, iskelet sistemi gelişimi, endodermal hücre farklılaşması, kalp kası hücre farklılaşmasının düzenlenmesi, epidermis gelişimin pozitif regülasyonu gibi farklılaşma ve gelişim yollarının da bulunması dikkati çekmiştir.

CAPG (gelsolin benzeri aktin proteini), filamentleri kapatarak veya keserek aktin filament uzunluğunu düzenleyen gelsolin protein süper ailesinin bir üyesidir. Çeşitli çalışmalar CapG ve gelsolinin hücre hareketliliğini düzenlemede rol oynadığını göstermiştir. Bu nedenle pankreas kanseri hücrelerinin yayılmasında önemli olduğu düşünülmektedir (116). CAPG-gelsolinin ekspresyonunda artış olması pankreas kanserinde azalmış sağkalımla ilişkili olarak değerlendirilmiştir (117).

TIMP1 (metalloproteinazların doku inhibitörü 1), MMP' ların inhibitörü olması nedeniyle pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olması tümör hücrelerinin apoptozunu indüklemesi, büyümeyi ve anjiogenezisi azaltması nedeniyle iyi prognozla ilişkilidir. Daha evvel MMP' ların sentetik inhibitörü olan Marimastat ileri evre inoperabl hastalarda kullanılması denenmiş fakat hastaların %17' sinde oluşan kas-iskelet yan etkileri nedeniyle tedaviye devam edilememiştir. Yan etkisi dışında etkinlik olarak bakıldığında bu hastalarda bir yıllık sağkalım %10' dan az beklenmesine rağmen tedaviyle birlikte %21 olarak artmıştır. Bu nedenle daha selektif bir MMP inhibitörü yada anti tumoral gen tedavisinde TIMP1 üzerine araştırma yapılması önerilmiştir (118). Farklı olarak pankreas kanserinde tümör hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı, karaciğer metastazıyla ilişkili olabileceği, gemsitabin direncine neden olduğu, düzeyinin artmasıyla sağkalım arasında ters orantı olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (119,120). TIMP1, biliyer obstruksiyon olmadığı durumda kronik pankreatit ve pankreas kanserinde benzer şekilde yükselmekte olup aynı zamanda benign nedenlere bağlı biliyer obstruksiyon durumlarında da yükselebilmesi nedeniyle tanı belirteci olarak kullanılması önerilmemiştir (121,122).

POSTN (periostin), özellikle gastrointestinal tümörler olmakla birlikte küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, epitelyal over kanseri gibi bir çok kanserde sekresyonunda artış gösterilmiştir (123,124). Pankreas kanserinde de özellikle hücre migrasyonu, epitelyal mezenşimal geçiş ve anjiogeneziste oldukça önemlidir (123–125). Aynı zamanda gemsitabin tedavisine direnç gelişiminde POSTN' in de etkili olabileceği öne sürülmüştür (126). Ca19-9' la birlikte POSTN ve Ca 242' nin birlikte tanı belirteci olarak kullanılması önerilmiş olmakla birlikte daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmuştur (124). POSTN' nin EGFR' ye bağlanarak Erk-c-myc, Akt yollarını aktive ettiği, Erk/VEGF yollarını kullanarak tümör büyümesi, metastaz ve anjiogeneziste rol oynadığı düşünülmektedir (123,125). Tüm bu yayınlarla

birlikte tanısal biyomarker olarak kullanılması yada tedavi için yeni hedef olabilmesi için ekstra araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda BMP (kemik morfogenetik protein) antagonisti olan GREM1 (Gremlin 1)' in VEGFR2' ye bağlanarak ve BMP üzerinden tümörlerin proliferasyonunu, invazivliğini ve metastaz yapma özelliğini arttırdığı bildirmiştir (127,128). Gremlin 1 ekspresyonundaki artış pankreas kanseri dışında serviks, over, renal, akciğer, sarkom ve meme kanserlerinde de karşımıza çıkmıştır (129). Pankreas kanserinde de bu ilerlemeyi tümör hücrelerinin immun sistemden kaçışını ve tedavi ajanlarına karşı direnç oluşmasına neden olan desmoplastik stromayı düzenleyerek yaptığı düşünülmüştür (130). GREM1' in Ca19-9 ile kombine kullanılarak yeni bir tanısal belirteç ve daha geniş araştırmalar ile birlikte yeni tedavi hedefi olabileceği üzerinde durulmuştur (129,130).

Versican (VCAN), ekstraselüler matriksin major elemanlarından olan kondroidin sülfatı kodlar. Daha önceki yapılan çalışmalarda kolorektal , over ve mide kanserlerinde düzeyinin arttığı ve kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir (131,132). Ekstraselüler matriksin major elemanlarından biri olarak hücre adezyonu, migrasyonu ve invazyonuna yol açarak etki ettiği düşünülmektedir (133). Pankreas kanserinde de VCAN' ın ekspresyonunda artış olduğu ve azalmış sağkalımla ilişkili olduğu çoklu yayında belirtilmiştir (134–136). Aynı zamanda VCAN düzeyi yüksek olanlarda gemesitabin tedavisine daha iyi yanıt verildiği gösterilmiş ve tedavi seçiminde yönlendirici olabileceği önerilmiştir (135).

Kollajenler, ekstraselüler matriksin ve bazal membranların fibriler ağlarının oluşumunda merkezi eleman olarak görev alırlar (137). COL12A1 (kollajen tip 12 alfa 1 zincir)' in daha önce yapılmış olan birçok yayında pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğu, epitelyal-mezenşimal geçiş, ekstraselüler matriks-reseptör etkileşimi, apikal bağlantı ve fokal adezyon gibi yollarla kötü prognozla ilişkili olduğu ve prognostik marker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (137–141). COL5A1 (kollajen tip 5 alfa 1 zincir), ekstraselüler matriksin major elemanlarından kollajenin sentezini sağlayan genlerden biridir. Tümör mikroçevresinde kollajen fibrillerin oluşturduğu ağ immun yanıtı kaçmak ve tedavi direnci oluşturmak amacıyla oldukça önemlidir (142). Baş-boyun kanserlerinde, oral skuamöz hücreli karsinomada, meme ve mide kanserinde

daha evvel ekspresyonunda artış olduğu gösterilmekle birlikte bizim çalışmamızla uyumlu olarak pankreas kanserinde de arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (136,143).

COL3A1 (kollajen tip 3 alfa 1 zincir), integrinlerle etkileşime girerek hücrelerin adezyonu, migrasyonu, proliferasyon ve diferansiyasyonunda görevli olduğu daha önce yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (144). Beyin tümörlerinde, rektum, over, hepatoselüler karsinoma, meme ve pankreas kanserinde de ekspresyonunda artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (140,144–146). Up regüle olması durumunda azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. COL3A1, COL1A2, COL5A2' nin pankreatik fibrozisi ve ekstraselüler matriks-reseptör etkileşimi ile birlikte EMT' yi indüklediği bu sebeple erken evrelerden itibaren pankreas kanserinin gelişimi için önemli noktalar olabileceği gösterilmiştir (145). Çalışmamızla benzer şekilde pankreas kanserinde COL5A2 (kollajen tip 5 alfa 2 zincir)' nin ekspresyonunda artış olduğu daha önceki yayınlarda da gösterilmiş ve prognostik belirteç yada yeni bir tedavi hedefi olarak değerlendirilebilmesi için daha geniş kapsamlı araştırma yapılması önerilmiştir (141,145,147). COL1A2 (kollajen tip 1 alfa 2 zincir), mekanizması net olmamakla birlikte kanser hücrelerinin proliferasyonu, migrasyon ve invazyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Pankreas kanserinde COL1A2 düzeyinde artış olduğu diğer yayınlarda da gösterilmekle birlikte ileri araştırmalara gereksinim mevcuttur (75,145,147). Pankreas kanserinde tümör mikroçevresinde bulunan desmoplastik stromanın yapısında bulunan kollajenlerden biri de COL11A1 (kollajen tip 11 alfa 1 zincir)' dir (71). Çalışmamızla benzer şekilde pankreas karsinomunda COL11A1' in up regüle olduğunu gösteren bir çok yayın mevcuttur (71,147–151). Over kanseri, meme kanseri, tiroid kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, mesane kanseri gibi birçok kanserde de ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (151). Pankreas kanserinde de Akt/CREB/BCL-2/BAX sinyal yolağı üzerinden hücrelerin proliferasyonu, invazyonunu arttırdığı, apoptoz inhibisyonu ve kemoterapi direncine neden olduğu gösterilmiştir (71,151). Daha önce yapılan çalışmalarda COL11A1' in ekspresyonunda artış olmasının daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş ve baskılanması durumunda hücrelerin proliferasyon ve invazyonunda azalma olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle COL11A1 yeni bir prognostik belirteç ve tedavi hedefi olabilir (149,150).

COL10A1 (kollajen tip 10 alfa 1 zincir) meme, kolon, mide kanserinde de hastalık ilerlemesi ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (152,153). Epitelyal-mezenşimal geçişi arttırarak hastalığın progresyonunu desteklediği düşünülmektedir. Ek olarak pankreas kanserinde PD-L1 ve CTLA-4 gibi immun kontrol noktalarıyla ilişkili olduğu ve tümör mikroortamında immunsupresyona neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yeni bir immunoterapi hedefi olarak daha ileri araştırma yapılması önerilmiştir (65). Kollajenlerin, kanser hücreleri ve immun yanıt arasında da önemli rollere sahip olabilecekleri bu nedenle de immunoterapide kullanılmak üzere daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirten yayınlar mevcuttur (144,146).

MMP12 (matriks metalloproteinaz), bu gen matriks metalloproteinaz ailesinden bir endopeptidazı kodlar. Bu enzimler dokunun yeniden şekillenmesi, çeşitli proteinlerin yıkımı, hücre çoğalması, migrasyon, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez, immun yanıt gibi çok önemli noktalarda görev almaktadırlar (154). MMP12' nin daha evvel kolon kanseri, hepatoselüler karsinoma, özefagus skuamoz hücreli karsinomda da ekspresyonunda artış olduğu ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155–157). MMP12' nin pankreas kanserinde de artış gösterdiği erken evrelerde dahi sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunduğu ve tanısal belirteç olarak kullanılabilmesi açısından daha ileri araştırma yapılması önerilmiştir (154,158).

MMP7 (matriks metalloproteinaz 7)' nin kolon, mide, prostat, beyin tümörlerinde düzeyinde artış olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (159). Pankreas kanserinde de bizim sonuçlarımızla benzer şekilde up regüle olduğu, azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren, prognostik/tanısal belirteç yada yeni bir tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (154,158–161). Yapılan bir çalışmada MMP7' nin EGFR aracılı MEK-ERK sinyal yolağı üzerinden hücrelerin invazyon ve metastaz özelliklerini arttırdığı öne sürülmüştür (162). Anti-MMP7 monoklonal antikoru kullanılarak MMP7 baskılanması durumunda kemoterapi yanıtında artış, hücre migrasyonunda azalma ve apoptozda artış olduğu gösterilmiştir (163). Çalışmamızda MMP ailesinin bir diğer üyesi olan MMP1 (matriks metalloproteinaz 1) ekspresyonunda da artış gözlenmiştir. Benzer şekilde pankreas kanserinde arttığını, kötü prognoz ilişkili olduğunu, perinöral invazyon ve metastazı arttırdığını destekleyen yayınlar mevcuttur (164–166). Hsa-miR-623' ün daha önce yapılan bir çalışmada MMP1' in 3'-UTR sekansını

tanıyıp bağlandığı ve IL-8 aracılı MMP1 ekspresyonunu, diğer EMT' de fonksiyon gören bazı proteinlerin ekspresyonunu inhibe ederek pankreas kanserinde metastazı önleyebileceği öne sürülmüştür (165).

DKK1 (dickkopf-1), DKK2-3-4' ü de içeren DKK ailesinin bir üyesidir. Wnt/ β -katenin yolunu inhibe etmesine rağmen birçok yayında kanserlerin progresyonuna ve metastazına yol açtığı gösterilmiştir. Kanser dokusunda ve kanda miktarında artış olması nedeniyle diyagnostik/prognostik belirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir (167–169). Aynı zamanda kanser mikroçevresinde bağışıklık hücrelerinin proliferasyonun engellenmesi yada işlevlerinin baskılanması nedeniyle immunsupresif bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle yeni bir immunoterapi ajanı olarak kullanımı açısından daha ileri ve kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmuştur (170).

SULF1 (sülfataz 1), pankreas kanserinde bizim sonuçlarımızla benzer şekilde ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çok çalışmada SULF1 miktarında artış olmasıyla tümör boyutunda azalma olmasına rağmen invazivlik ve metastaz oranında artış olduğu belirtilmiştir (70,171,172). Heparan sülfat proteoglikanın desülfatlanmasına neden olarak sinyal yollarında etkili olduğu düşünülmektedir fakat daha ileri araştırmalara gereksinim mevcuttur (171,172).

INHBA (inhibin beta subunit A), TGF- β ailesinin bir üyesini kodlar. Daha evvel çok sayıda kanserde up regüle olduğu ve sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Kolorektal kanser, mide kanseri, özefagus skuamoz hücreli kanseri bunlara örnektir (173,174). Pankreas kanserinde de ekspresyonunda artış olduğu ve kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir. TGF- β 1/INHBA homodimer /Nodal sinyal yolağı, pankreas kanser hücreleri ile tümör mikroçevresi arasındaki bağlantıyı sağlar ve tümör stromasını düzenler. Yapılan bir çalışmada bu yolağın pankreatik kanser kök hücrelerinin kendini yenileme ve ilaç direnci oluşturmaya neden olduğu gösterilmiştir (67). Bu çalışmada pankreas kanserinde INHBA' nın up regüle olduğunu göstermiş olup yapılan literatür taramasında prognostik belirteç yada terapötik hedef olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı araştırma yapılması gerekmektedir.

SFRP4 (secreted frizzled-related protein), Wnt sinyal yolunun inhibisyonuna neden olan antagonist olarak çalışan sisteinden zengin alan içeren SFRP ailesinin bir üyesidir (175). SFRP4' ün pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi down regüle olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur. SFRP4' ün tümör mikroçevresinde regülatuar T hücrelerini arttırarak immunsuprese bir ortam oluşturduğunu ve kanser oluşumunda önemli bilinen bir yolak olan Wnt sinyal yolağını aktive ederek ekspresyonunda artış olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirten yayınlar vardır (176,177). Bu durumun aksine SFRP4' ün pankreas kanserinde ekspresyonunda azalma olduğunu böylece invazivliği, lenf nodu metastazını arttırdığı ve azalmış sağkalıma neden olduğunu belirten yayın da bulunmaktadır (178). Bizim araştırmamızda da SFRP4 pankreas kanserinde up regüle olan genler arasında yer almaktadır fakat kanserdeki işlevinin net olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş ve kapsamlı çalışma yapılmasına gereksinim mevcuttur.

SFN (stratifin), hücre döngüsünde görevli protein kodlanmasından sorumlu olan SFN geninin çalışmamızla benzer şekilde pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Tümör hücrelerinin proliferasyonunu artırıp, apoptoz inhibisyonu ve metastazı arttırması nedeniyle azalmış sağkalım, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenlerden ötürü SFN' nin prognostik ve tanısal belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (80,179).

Hallmark yolağı analizleri incelendiğinde ise özellikle epitelyal-mezenşimal geçiş, koagülasyon, kompleman, K-Ras sinyalinde artış-azalma, UV(ultraviyole) yanıtında azalma dikkati çekmektedir. Bunlar incelendiğinde yine diğer yolaklarda da yer alan birçok ortak gen olduğu görülmektedir. Farklı olarak bu yollarda karşımıza çıkan bazı genler mevcuttur. IGFBP3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 3), IGF' yi (insülin benzeri büyüme faktörü) bağlayan ve onların serumdaki yarı ömrünü düzenleyen altı proteinden birini kodlar (180). Pankreas kanserinde yüksek seviyelerinin kas kaybıyla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte yüksek kan seviyelerinin kanser riskiyle ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar dışında anlamlı bir ilişki olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (181–183). Bu sonuçlar neticesinde IGFBP3 daha geniş ve kapsamlı bir çalışmaya gereksinim duymaktadır.

PLAU (plazminojen aktivator, ürokinaz), hücrelerin migrasyonu ve adezyonunda görev alan bazal membran ve ekstraselüler matriks elemanlarının parçalanmasına neden olan serin proteaz kodlanmasından sorumludur (135,184). Çalışmamızla benzer şekilde pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğu invazyon ve metastazı artırarak sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. PLAU' nun tanısal-prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Aynı zamanda baskılanması durumunda tümör agresifliğinde azalma olması ve gemsitabin yanıtında artma olması nedeniyle tedavi hedefi olarak kullanılabilme açısından ileri araştırmalar devam etmektedir (135,184,185).

PLAT (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz gibi bir serin proteazdır. Pankreas kanserinde de ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiş olup hücre proliferasyonu, invazyonu ve anjiogenezisde görev almaktadır (186). Daha evvel annexin 2 ile PLAT arasında hücre yüzeyinde etkileşimle plazminojenin aktifleşip lokal olarak proteolitik aktivitesiyle invazyonu arttırdığı belirtilmiştir bunun dışında aynı zamanda ERK1/2 sinyal yolağı ve EGFR üzerinden de pankreas kanserinin ilerlemesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (186–188).

OLR1 (oksidlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü 1), vasküler endotelial hücreler ve damar yoğunluğu fazla olan böbrek, akciğer gibi dokularda daha fazla bulunmak üzere polianyonik kimyasallar, düşük yoğunluklu lipoproteinler gibi ligandlar için lektin benzeri reseptör görevi görür (189). Şimdiye kadar daha çok ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklar üzerinde araştırılmasına rağmen kanser dokularında da ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür. Meme kanseri, prostat kanseri, mide kanseri bunlardan bazılarıdır (189–191). OLR1 artışının pankreas kanserinde c-Myc ve HMGA2 üzerinden etki ederek kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyon ve metastazını arttırdığı aynı zamanda gemsitabin tedavisine dirençte rol oynadığı gösterilmiştir (189,192). OLR1 bu bulgular doğrultusunda yararlı bir prognostik belirteç ve daha kapsamlı araştırmalar sonrasında yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.

ANXA10 (annexin A10), kalsiyum bağımlı fosfolipit bağlayan bir ailenin üyesi olup hücre proliferasyonu ve çeşitli sinyal yollarında görevlidir (193). Pankreas kanserinde ve öncül lezyonları olan IPMN (intraduktal papiller musinöz neoplazm), PanIN (pankreatik intra epitelyal

neoplazi)' de dahi ANXA10' un ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu sayede çok erken evrelerde dahi pankreas kanseri teşhisi koyabilmek adına çok önemli tanısal belirteç olabilir (194).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda da CCL20 (C-C motifli kemokin ligand 20)' nin lösemi, lenfoma, melanom, hepatoselüler karsinom, prostat kanseri, kolorektal karsinom, akciğer kanseri ve pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (195–197). Bizim çalışmamızda önceki yayınları desteklemektedir. CCL20' nin CCR6 (C-C motif kemokin reseptör 6)' ya bağlanarak PI3K/AKT-ERK1/2 sinyal yolağı üzerinden EMT' yi indükleyerek pankreas kanserinde proliferasyon ve metastazı arttırdığı öne sürülse de hangi mekanizmalar üzerinden etki ettiğinin daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (196).

Çalışmamızdaki K-Ras sinyalinde azalma yolağı içinde yer alan up regüle SLC6A14 (çözünen taşıyıcı ailesi 6 üye 14) geni incelendiğinde serviks kanseri, östrojen reseptörü + meme kanseri ve kolorektal kanserlerde up regüle olduğu daha önceki yayınlarda gösterilmiştir (198). Sonuçlarımızla benzer şekilde pankreas kanserinde de up regüle olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (68,198–200). SLC6A14, aminoasit taşıyıcısı olması nedeniyle pankreas kanserinde tümör hücrelerinin büyümesini, migrasyon ve invazyonunu tetikler. SLC6A14 geninin baskılanmasıyla tümör büyümesinde azalma ve mTOR sinyal yolağında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerden ötürü pankreas kanserinde yeni bir tedavi hedefi olarak karşımıza çıkar (199). Aynı yolak içinde yer alan down regüle olan GP2 (glikoprotein 2) ve CPA2 (karboksipeptidaz A2) genleri normal pankreas dokusundan salgılanan proteinleri kodlar ve çalışmamızla benzer şekilde pankreas kanserinde ekspresyonlarında azalma olduğu daha önceki yayınlarda da gösterilmiştir (201,202).

Bu çalışmada elde edilen 106 adet farklı eksprese olan genin protein-protein etkileşim analizi STRING veri tabanı kullanılarak yapılmıştır. Bu genlerin ürünleri olan proteinler incelendiğinde özellikle 10 proteinin bu etkileşim ağının merkezinde yer aldığı gözlemlendi. Bu proteinleri kodlayan genler FN1, COL1A2, TIMP1, POSTN, COL3A1, MMP1, EGF, THBS2, ALB, ITGA2' di.

ALB ve EGF down regüle olan genler arasında yer almaktadır. ALB geni, plazmada kolloid basıncın düzenlenmesini sağlayan ve taşıyıcı görev gören albuminin sentezlenmesini sağlar (203). Daha önce yapılmış olan bir çalışmada Crp/alb oranının pankreas kanserinde prognostik belirteç olabileceği ve oranın artmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (204). Bir başka çalışmada da küratif tedavi uygulanmış pankreas kanserli hastalarda ALP(alkalen fosfataz)/albumin oranının prognostik belirteç olduğu ve oranın artışının yine kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir (205). EGF (epidermal büyüme faktörü), hücrelerin büyümesi, farklılaşmasında görevli olan protein kodlanmasından sorumludur. Çalışmamızla benzer şekilde pankreas kanserinde down regüle olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte (114,203) up regüle olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (206,207). Yapılan bir çalışmada EGF tedavisinin pankreas kanserinde miR-338-5p' nin EGFR/ERK yolağı üzerinden EMT' yi inhibe edip, proliferasyon ve hastalık progresyonunu azaltmasını desteklediği gösterilmiştir (85). Bir başka çalışmada ise EGF düzeyinde artış olması halinde aquaporin-3 kanallarını arttırarak ve EGFR/ERK sinyal yolağı üzerinden migrasyonu, invazyonu arttırdığı savunulmuştur (208). Bu çelişkili bilgiler neticesinde EGF üzerinde daha kapsamlı ve ileri araştırma yapılma gereksinimi mevcuttur.

Çalışmamızda en yüksek derecede (fcs:4,11) up regüle olan S100P (S100 kalsiyum bağlayıcı protein P) geni incelendiğinde yalnızca GO analizinde nötrofil ilişkili immunité, nötrofil degranülasyonu, immün yanıtta yer alan nötrofil aktivasyonu yollarında yer aldığı görüldü. Önceki çalışmalarda bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak pankreas kanserinde ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (209–211). Hücre dışı S100P' nin glikasyon son ürünleri için olan reseptörüne (RAGE) bağlanıp sinyal yollarını aktive ettiği gösterilmiştir. RAGE ile etkileşime giren S100P' nin MAPK ve NFkB sinyal yolağını aktive ederek tümör büyümesinde, metastazda, apoptoziste ve ilaç direncinde etkili olduğu bildirilmiştir (63). Daha önceki çalışmalarda S100P' nin tanısal belirteç ve tedavi hedefi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (210,211).

Sonuç olarak, bu çalışmada pankreas kanserinde anahtar rol oynayabilecek genler biyoinformatik metotlar kullanılarak incelendi. Elde edilen farklı eksprese genler ve etki ettikleri metabolik yollar incelendiğinde pankreas kanserinin gelişim mekanizmasını daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. GEO veritabanından elde edilen bilgilerle yapılmış olan in silico çalışma olup sonuçların klinik çalışmalarla doğrulanma ihtiyacı mevcuttur. Sonuçlarımız ek moleküler deneyler ve klinik ileri çalışmalara ihtiyaç duysa da pankreas kanserinde yeni tanısal, prognostik belirteçler ve tedavi hedefleri araştırmaları için rehberlik etmeye yardımcı olacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Mar 22];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
2. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, L  hr JM, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Feb 12];15(1):8–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547205/>
3. Logsdon C, Fuentes M, Huang E, Arumugam T. RAGE and RAGE ligands in cancer. *Curr Mol Med* [Internet]. 2007 Dec 14 [cited 2022 Feb 2];7(8):777–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331236/>
4. Kunovsky L, Tesarikova P, Kala Z, Kroupa R, Kysela P, Dolina J, et al. The Use of Biomarkers in Early Diagnostics of Pancreatic Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018.
5. Hasan S, Jacob R, Manne U, Paluri R. Advances in pancreatic cancer biomarkers. *Oncol Rev* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 12];13(1):69–76. Available from: [/pmc/articles/PMC6478006/](https://pmc/articles/PMC6478006/)
6. Ellis C, Ramzy A, Kieffer TJ. Regenerative medicine and cell-based approaches to restore pancreatic function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 1410 [Internet]. 2017 Aug 16 [cited 2022 Mar 21];14(10):612–28. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.93>
7. Ma Y, Wu Q, Li X, Gu X, Xu J, Yang J. Pancreatic cancer: from bench to bedside. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 22];4(23). Available from:

/pmc/articles/PMC5220038/

8. Sarantis P, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, Karamouzis M V. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Treatment hurdles, tumor microenvironment and immunotherapy. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Mar 22];12(2):173. Available from: /pmc/articles/PMC7031151/
9. Corbo V, Tortora G, Scarpa A. Molecular pathology of pancreatic cancer: from bench-to bedside translation. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2012 May 14 [cited 2022 Mar 22];13(6):744–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458520/>
10. Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Postgrad Med J* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Mar 22];84(995):478–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18940950/>
11. Capasso M, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI, Crafa P, Cambiè G, Miraglia C, et al. Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Bio Medica Atenei Parm* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 29];89(Suppl 9):141. Available from: /pmc/articles/PMC6502190/
12. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 22];22(44):9694. Available from: /pmc/articles/PMC5124974/
13. Cancer Today [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=13&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

14. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 27];4(June). Available from: [/pmc/articles/PMC6624347/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606835/)
15. Odze RD, Goldblum JR. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2009.
16. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Mar 27];254(2):311–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606835/>
17. Pancreatic Cancer Staging: TNM Classification for Pancreatic Cancer [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2007121-overview>
18. Ansari D, Bauden M, Bergström S, Rylance R, Marko-Varga G, Andersson R. Relationship between tumour size and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2017 Mar 14 [cited 2022 Mar 28];104(5):600–7. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/104/5/600/6095065>
19. Lin Y, Yagyu K, Egawa N, Ueno M, Mori M, Nakao H, et al. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies. *J Epidemiol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 30];21(1):2. Available from: [/pmc/articles/PMC3899511/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606835/)
20. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, Thayer SP, Ahlquist DA, Andersen DK, et al. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer: Summative Review. *Pancreas* [Internet]. 2015 Jul 25 [cited 2022 Mar 29];44(5):693. Available from: [/pmc/articles/PMC4467589/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264467589/)
21. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 29];10(1):10.

Available from: /pmc/articles/PMC6396775/

22. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Diagnosis, and Laboratory Tests | Rikarni |
INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL
LABORATORY [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from:
<https://www.indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1891/pdf>
23. Norat T, Aune D, Vieira AR, Chan D, Navarro D, Vieira RR, et al. WCRF/AICR
Systematic Literature Review Continuous Update Project Report The Associations
between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Pancreatic Cancer
Imperial College London Continuous Update Project Team Members. 2011;
24. Eldridge RC, Gapstur SM, Newton CC, Goodman M, Patel A V., Jacobs EJ. Jewish
ethnicity and pancreatic cancer mortality in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol
Biomarkers Prev.* 2011 Apr;20(4):691–8.
25. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer - UpToDate
[Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from:
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer>
26. Pancreatic Cancer: Diagnosis and Management - American Family Physician [Internet].
[cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2006/0201/p485.html>
27. Kanji ZS, Gallinger S. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *CMAJ* [Internet].
2013 Oct 1 [cited 2022 Apr 1];185(14):1219–26. Available from:
</pmc/articles/PMC3787168/>
28. Tanaka S, Kitamra T, Yamamoto K, Fujikawa S, Imaoka T, Nishikawa S, et al.
Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin
Oncol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Apr 1];26(6):422–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9001347/>

29. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. Endoscopy [Internet]. 1993 [cited 2022 Apr 1];25(1):58–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8453928/>
30. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. HPB (Oxford) [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Apr 2];8(5):337–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18333085/>
31. Tummala P, Junaidi O, Agarwal B. Imaging of pancreatic cancer: An overview. J Gastrointest Oncol [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Apr 2];2(3):168. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617617/>
32. Elbanna KY, Jang HJ, Kim TK. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review. Insights Imaging [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 2];11(1):1–13. Available from: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00861-y>
33. Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. Pancreas [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Apr 3];45(6):789–95. Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2016/07000/Imaging_Tests_for_the_Diagnosis_and_Staging_of.4.aspx
34. Andersson R, Vagianos CE, Williamson RCN. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2022 Apr 3];6(1):5–12. Available from: <http://www.hpbonline.org/article/S1365182X15307875/fulltext>
35. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors:

- evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1994 [cited 2022 Apr 3];190(3):745–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115622/>
36. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Apr 3];170(5):1315–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9574609/>
37. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 3];20(24):7864–77. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i24/7864.htm>
38. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K, et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2005 [cited 2022 Apr 3];19(6):491–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16248386/>
39. Singer E, Gschwantler M, Plattner D, Kriwanek S, Armbruster C, Schueller J, et al. Differential diagnosis of benign and malignant pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 Apr 3];19(6):471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17489057/>
40. Oba A, Ho F, Bao QR, Al-Musawi MH, Schulick RD, Chiaro M Del. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2020 Feb 28;10:245.
41. Pancreatic Cancer Treatment & Management: Approach Considerations, Neoadjuvant Therapy, Pancreaticoduodenectomy (Whipple Procedure) [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/280605-treatment#d16>
42. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem JL, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* [Internet].

- 2019 [cited 2022 Apr 17];11. Available from: [/pmc/articles/PMC6763942/](#)
43. Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Apr 17];4(April). Available from: [/pmc/articles/PMC6509427/](#)
44. Guidelines Detail [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
45. Zhang N, Yin Y, Xu SJ, Chen WS. 5-Fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies. *Molecules* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Aug 14];13(8):1551–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794772/>
46. Bao X, Wu J, Kim S, LoRusso P, Li J. Pharmacometabolomics Reveals Irinotecan Mechanism of Action in Cancer Patients. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];59(1):20. Available from: [/pmc/articles/PMC6857457/](#)
47. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 14];18(1):18. Available from: [/pmc/articles/PMC3031353/](#)
48. Toschi L, Finocchiaro G, Bartolini S, Gioia V, Cappuzzo F. Role of gemcitabine in cancer therapy. <http://dx.doi.org/10.1517/14796694117> [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2022 Aug 14];1(1):7–17. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.1517/14796694.1.1.7>
49. Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *J Control Release*. 2013 Sep 28;170(3):365–72.
50. Reedijk J, Lohman PHM, Reedijk J, Lohman PHM. Cisplatin: synthesis, antitumour activity and mechanism of action. [cited 2022 Aug 14]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/19254499>

51. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. Clin Ther [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 14];27(1):23–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15763604/>
52. Yoon JH, Jung YJ, Moon SH. Immunotherapy for pancreatic cancer. World J Clin Cases [Internet]. 2021 May 5 [cited 2022 Aug 14];9(13):2969. Available from: [/pmc/articles/PMC8080736/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444444/)
53. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol [Internet]. 2018 Aug 8 [cited 2022 Aug 14];36(24):2545. Available from: [/pmc/articles/PMC7504972/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244444/)
54. Starling N, Neoptolemos J, Cunningham D. Role of erlotinib in the management of pancreatic cancer. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2006 [cited 2022 Aug 14];2(4):435–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360654/>
55. ERSOY U, KORKMAZ T. PARP İnhibitörleri (Olaparib, Rucaparib, Niraparib, Talazoparib) Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri. Türkiye Klin Med Oncol - Spec Top [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 14];14(5):61–5. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-parp-inhibitorleri-olaparib-rucaparib-niraparib-talazoparib-yan-etkileri-ve-ilac-etkilesimleri-95663.html>
56. Chi J, Chung SY, Prasad S, Saif MW. The Role of Olaparib in Metastatic Pancreatic Cancer. Cancer Med J [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Aug 14];4(3):89. Available from: [/pmc/articles/PMC8208637/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444444/)
57. Gupta M, Sherrow C, Krone ME, Blais EM, Pishvaian MJ, Iii EFP, et al. Targeting the NTRK Fusion Gene in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];19(1):10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406492/>
58. Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. Best Pract

Res Clin Gastroenterol. 2006 Apr 1;20(2):211–26.

59. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic Cancer. Annu Rev Pathol [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 20];3:157. Available from: [/pmc/articles/PMC2666336/](#)
60. Cicenás J, Kvederaviciute K, Meskinyte I, Meskinyte-Kausiliene E, Skeberdyte A. KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Apr 27];9(5). Available from: [/pmc/articles/PMC5447952/](#)
61. Xing S, Yang H, Liu J, Zheng X, Feng J, Li X, et al. Prognostic Value of SMAD4 in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Transl Oncol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Apr 27];9(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC4800056/](#)
62. Luo J. KRAS mutation in Pancreatic Cancer. Semin Oncol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Apr 28];48(1):10. Available from: [/pmc/articles/PMC8380752/](#)
63. Arumugam T, Logsdon CD. S100P: a novel therapeutic target for cancer. Amino Acids [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Feb 2];41(4):893. Available from: [/pmc/articles/PMC4041611/](#)
64. Huang H, Li T, Ye G, Zhao L, Zhang Z, Mo D, et al. High expression of COL10A1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. Onco Targets Ther [Internet]. 2018 Mar 20 [cited 2022 May 14];11:1571–81. Available from: <https://www.dovepress.com/high-expression-of-col10a1-is-associated-with-poor-prognosis-in-colore-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>
65. Liu Q, Zhao H, Guo Y, Zhang K, Shang F, Liu T, et al. Bioinformatic analysis of COL10A1 expression correlates with poor prognosis and immune infiltration in pancreatic cancer. 2022 [cited 2022 May 14]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1612994/v1>
66. Yu Z, Cheng L, Liu X, Zhang L, Cao H. Increased Expression of INHBA Is Correlated

With Poor Prognosis and High Immune Infiltrating Level in Breast Cancer. *Front Bioinforma.* 2022 Mar 24;0:15.

67. Abdel Mouti M, Pauklin S. TGFB1/INHBA Homodimer/Nodal-SMAD2/3 Signaling Network: A Pivotal Molecular Target in PDAC Treatment. *Mol Ther* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2022 May 14];29(3):920–36. Available from: <http://www.cell.com/article/S1525001621000022/fulltext>
68. Nałęcz KA. Amino Acid Transporter SLC6A14 (ATB0,+) – A Target in Combined Anti-cancer Therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Oct 21;8:1178.
69. Coothankandaswamy V, Cao S, Xu Y, Prasad PD, Singh PK, Reynolds CP, et al. Amino acid transporter SLC6A14 is a novel and effective drug target for pancreatic cancer. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 14];173(23):3292. Available from: </pmc/articles/PMC5738662/>
70. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S. Sulfatase 1 expression in pancreatic cancer and its correlation with clinicopathological features and postoperative prognosis. *Cancer Biomarkers.* 2018 Jan 1;22(4):701–7.
71. Wang H, Ren R, Yang Z, Cai J, Du S, Shen X. The COL11A1/Akt/CREB signaling axis enables mitochondrial-mediated apoptotic evasion to promote chemoresistance in pancreatic cancer cells through modulating BAX/BCL-2 function. *J Cancer* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 15];12(5):1406. Available from: </pmc/articles/PMC7847647/>
72. Chen J, Li Q, An Y, Lv N, Xue X, Wei J, et al. CEACAM6 induces epithelial-mesenchymal transition and mediates invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Int J Oncol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2022 May 15];43(3):877–85. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2013.2015/abstract>
73. Lee J, Song J, Kwon E-S, Jo S, Kang MK, Kim YJ, et al. CTHRC1 promotes angiogenesis by recruiting Tie2-expressing monocytes to pancreatic tumors. *Exp Mol*

Med 2016 489 [Internet]. 2016 Sep 30 [cited 2022 May 17];48(9):e261–e261. Available from: <https://www.nature.com/articles/emm201687>

74. Zhu T, Gao Y-F, Chen Y-X, Wang Z-B, Yin J-Y, Mao X-Y, et al. Genome-scale analysis identifies GJB2 and ERO1LB as prognosis markers in patients with pancreatic cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Feb 3 [cited 2022 May 17];8(13):21281–9. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/15068/text/>
75. Wu J, Liu J, Wei XQ, Yu Q, Niu XH, Tang SH, et al. A feature-based analysis identifies COL1A2 as a regulator in pancreatic cancer. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 May 17];34(1):420. Available from: [/pmc/articles/PMC6327995/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327995/)
76. Takehara A, Hosokawa M, Eguchi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Nakamura Y, et al. γ -Aminobutyric Acid (GABA) Stimulates Pancreatic Cancer Growth through Overexpressing GABAA Receptor π Subunit. *Cancer Res* [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2022 May 17];67(20):9704–12. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/67/20/9704/533813/Aminobutyric-Acid-GABA-Stimulates-Pancreatic>
77. Arumugam T, Brandt W, Ramachandran V, Moore TT, Wang H, May FE, et al. Trefoil Factor 1 Stimulates Both Pancreatic Cancer and Stellate Cells and Increases Metastasis. *Pancreas* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Jun 19];40(6):815. Available from: [/pmc/articles/PMC4319540/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319540/)
78. Slapak EJ, Duitman J, Tekin C, Bijlsma MF, Spek CA. Matrix Metalloproteases in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Key Drivers of Disease Progression? *Biology (Basel)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jun 20];9(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7235986/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235986/)
79. Pontious C, Kaul S, Hong M, Hart PA, Krishna SG, Lara LF, et al. Cathepsin E Expression and Activity: Role in the Detection and Treatment of Pancreatic Cancer. *Pancreatology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 20];19(7):951. Available from:

/pmc/articles/PMC6829043/

80. Mogal MR, Junayed A, Mahmod MR, Sompal SA, Lima SA, Kar N, et al. A Computational Approach to Justifying Stratifin as a Candidate Diagnostic and Prognostic Biomarker for Pancreatic Cancer. *Biomed Res Int*. 2022 May 2;2022:1–17.
81. Jiang J, Liu HL, Liu ZH, Tan SW, Wu B. Identification of cystatin SN as a novel biomarker for pancreatic cancer. *Tumor Biol* 2015 365 [Internet]. 2015 Jan 12 [cited 2022 Jun 21];36(5):3903–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-014-3033-3>
82. Ozaki K, Nagata M, Suzuki M, Fujiwara T, Miyoshi Y, Ishikawa O, et al. Isolation and characterization of a novel human pancreas-specific gene, pancpin, that is down-regulated in pancreatic cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 1998 Jul [cited 2022 Jun 21];22(3):179–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9624529/>
83. Sun D, Jin H, Zhang J, Tan X. Integrated whole genome microarray analysis and immunohistochemical assay identifies COL11A1, GJB2 and CTRL as predictive biomarkers for pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2022 Jun 21];18(1):174. Available from: </pmc/articles/PMC6219000/>
84. Zhang G, He P, Tan H, Budhu A, Gaedcke J, Michael Ghadimi B, et al. Integration of Metabolomics and Transcriptomics Revealed a Fatty Acid Network Exerting Growth Inhibitory Effects in Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 Sep 9 [cited 2022 Jun 22];19(18):4983. Available from: </pmc/articles/PMC3778077/>
85. Sun J, Chen L, Dong M. MiR-338-5p Inhibits EGF-Induced EMT in Pancreatic Cancer Cells by Targeting EGFR/ERK Signaling. *Front Oncol*. 2021 Apr 15;11:474.
86. KEGG PATHWAY: Pancreatic cancer - Reference pathway [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: [https://www.kegg.jp/pathway/map=map05212&keyword=pancreatic cancer](https://www.kegg.jp/pathway/map=map05212&keyword=pancreatic+cancer)

87. Murthy D, Attri KS, Singh PK. Phosphoinositide 3-Kinase Signaling Pathway in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression, Pathogenesis, and Therapeutics. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Apr 4 [cited 2022 Aug 3];9(APR):335. Available from: [/pmc/articles/PMC5893816/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
88. Furukawa T. Impacts of Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Pancreatic Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 3];5(FEB). Available from: [/pmc/articles/PMC4316689/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000000/)
89. Williams M, Lomberk G, Urrutia R. EGFR (ErbB) signaling pathways in pancreatic cancer pathogenesis. *Pancreat Cancer* [Internet]. 2018 Apr 11 [cited 2022 Aug 3];383–408. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4939-7193-0_15
90. Pang C, Gu Y, Ding Y, Ma C, Yv W, Wang Q, et al. Several genes involved in the JAK-STAT pathway may act as prognostic markers in pancreatic cancer identified by microarray data analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Aug 4];97(50). Available from: [/pmc/articles/PMC6320066/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
91. He L, Wu Y, Lin L, Wang J, Wu Y, Chen Y, et al. Hispidulin, a small flavonoid molecule, suppresses the angiogenesis and growth of human pancreatic cancer by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cancer Sci* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2022 Aug 7];102(1):219–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1349-7006.2010.01778.x>
92. Ou A, Zhao X, Lu Z. The potential roles of p53 signaling reactivation in pancreatic cancer therapy. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2022 Jan 1;1877(1):188662.
93. Shen W, Tao G qing, Zhang Y, Cai B, Sun J, Tian Z qiang. TGF- β in pancreatic cancer initiation and progression: two sides of the same coin. *Cell Biosci* [Internet]. 2017 Aug 7 [cited 2022 Aug 7];7(1):39. Available from: [/pmc/articles/PMC5545849/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)

94. Ren T, Xue X, Wang X, Zhou X, Dang S. Bioinformatic and experimental analyses of key biomarkers in pancreatic cancer. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Sep 24 [cited 2022 Aug 16];22(6). Available from: [/pmc/articles/PMC8515505/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3515505/)
95. Islam S, Kitagawa T, Baron B, Abiko Y, Chiba I, Kuramitsu Y. ITGA2, LAMB3, and LAMC2 may be the potential therapeutic targets in pancreatic ductal adenocarcinoma: an integrated bioinformatics analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];11(1):10563. Available from: [/pmc/articles/PMC8131351/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131351/)
96. Ren D, Zhao J, Sun Y, Li D, Meng Z, Wang B, et al. Overexpressed ITGA2 promotes malignant tumor aggression by up-regulating PD-L1 expression through the activation of the STAT3 signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Dec 9 [cited 2022 Aug 17];38(1):1–18. Available from: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1496-1>
97. Guo P, Moses-Gardner A, Huang J, Smith ER, Moses MA. ITGA2 as a potential nanotherapeutic target for glioblastoma. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996239/>
98. Xu Y, Shen L, Li F, Yang J, Wan X, Ouyang M. microRNA-16-5p-containing exosomes derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation, migration, and invasion, while promoting apoptosis of colorectal cancer cells by downregulating ITGA2. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Aug 17];234(11):21380–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102273/>
99. Zhang H, Pan Y zhen, Cheung M, Cao M, Yu C, Chen L, et al. LAMB3 mediates apoptotic, proliferative, invasive, and metastatic behaviors in pancreatic cancer by regulating the PI3K/Akt signaling pathway. *Cell Death Dis* 2019 103 [Internet]. 2019 Mar 8 [cited 2022 Aug 17];10(3):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-1320-z>
100. Huang W, Gu J, Tao T, Zhang J, Wang H, Fan Y. MiR-24-3p Inhibits the Progression of

Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Through LAMB3 Downregulation. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2022 Aug 17];9:1499. Available from: [/pmc/articles/PMC6985431/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3301499/)

101. Zhou Y, Dang J, Chang KY, Yau E, Aza-Blanc P, Moscat J, et al. miR-1298 Inhibits Mutant KRAS-Driven Tumor Growth by Repressing FAK and LAMB3. *Cancer Res* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];76(19):5777–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27698189/>
102. Liao CH, Liu Y, Wu YF, Zhu SW, Cai RY, Zhou L, et al. microRNA-329 suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and lymph node metastasis in bile duct cancer by inhibiting laminin subunit beta 3. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];234(10):17786–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887508/>
103. Wang H, Cai J, Du S, Wei W, Shen X. LAMC2 modulates the acidity of microenvironments to promote invasion and migration of pancreatic cancer cells via regulating AKT-dependent NHE1 activity. *Exp Cell Res*. 2020 Jun 1;391(1):111984.
104. Okada Y, Takahashi N, Takayama T, Goel A. LAMC2 promotes cancer progression and gemcitabine resistance through modulation of EMT and ATP-binding cassette transporters in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Aug 17];42(4):546. Available from: [/pmc/articles/PMC8086766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3386766/)
105. Liao Q, Kleeff J, Xiao Y, Di Cesare PE, Korc M, Zimmermann A, et al. COMP is selectively up-regulated in degenerating acinar cells in chronic pancreatitis and in chronic-pancreatitis-like lesions in pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Aug 17];38(2):207–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12678339/>
106. Sun L, Wang Y, Li Q, Wang L, Wang C, Yao B, et al. Hepatic stellate cells (HSCs) activating HSF1-mediated COMP secretion promote liver metastasis of pancreatic cancer through CD36/AKT/FOXO1 signaling. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022

Aug 17];29:v10. Available from:

<http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419337718/fulltext>

107. Chen Q, Yu D, Zhao Y, Qiu J, Xie Y, Tao M. Screening and identification of hub genes in pancreatic cancer by integrated bioinformatics analysis. *J Cell Biochem* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];120(12):19496–508. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcb.29253>
108. Peng HY, Chang MC, Hu CM, Yang HI, Lee WH, Chang YT. Thrombospondin-2 is a Highly Specific Diagnostic Marker and is Associated with Prognosis in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018 263 [Internet]. 2018 Dec 19 [cited 2022 Aug 18];26(3):807–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-018-07109-6>
109. Liao X, Wang W, Yu B, Tan S. Thrombospondin-2 acts as a bridge between tumor extracellular matrix and immune infiltration in pancreatic and stomach adenocarcinomas: an integrative pan-cancer analysis. *Cancer Cell Int* 2022 221 [Internet]. 2022 Jun 14 [cited 2022 Aug 18];22(1):1–19. Available from: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-022-02622-x>
110. New Biomarker Identified for PDAC. *Cancer Discov* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Aug 18];7(9):OF3. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/7/9/OF3/6037/New-Biomarker-Identified-for-PDACNew-Biomarker>
111. Gimotty PA, Till JE, Udga S, Takenaka N, Yee SS, LaRiviere MJ, et al. THSB2 as a prognostic biomarker for patients diagnosed with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2022 Aug 18];12(22):2266–72. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/28099/text/>
112. Kim J, Bamlet WR, Oberg AL, Chaffee KG, Donahue G, Cao XJ, et al. Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma using thrombospondin-2 and CA19-9 blood markers.

Sci Transl Med [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2022 Aug 18];9(398). Available from: /pmc/articles/PMC5727893/

113. Udgata S, Takenaka N, Bamlet WR, Oberg AL, Yee SS, Carpenter EL, et al. THBS2/CA19-9 Detecting pancreatic ductal adenocarcinoma at diagnosis underperforms in prediagnostic detection: Implications for biomarker advancement. Cancer Prev Res [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Aug 18];14(2):223–31. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/14/2/223/276660/THBS2-CA19-9-Detecting-Pancreatic-Ductal>
114. Ma Y, Pu Y, Peng L, Luo X, Xu J, Peng Y, et al. Identification of potential hub genes associated with the pathogenesis and prognosis of pancreatic duct adenocarcinoma using bioinformatics meta-analysis of multi-platform datasets. Oncol Lett [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 18];18(6):6741. Available from: /pmc/articles/PMC6876339/
115. Li G, Jiang W, Kang Y, Yu X, Zhang C, Feng Y. High expression of collagen 1A2 promotes the proliferation and metastasis of esophageal cancer cells. Ann Transl Med [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Aug 18];8(24):1672–1672. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/59070/html>
116. Thompson CC, Ashcroft FJ, Patel S, Saraga G, Vimalachandran D, Prime W, et al. Pancreatic cancer cells overexpress gelsolin family-capping proteins, which contribute to their cell motility. Gut [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 19];56(1):95. Available from: /pmc/articles/PMC1856675/
117. Thompson C, Ashcroft F, Saraga G, Vimalachandran D, Patel S, Prime W, et al. THE ACTIN CAPPING PROTEINS, CAPG AND GELSOLIN, ARE OVEREXPRESSED IN PANCREATIC CANCER: IMPLICATIONS FOR CANCER CELL MOTILITY AND PATIENT SURVIVAL. Pancreas [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Aug 19];31(4):473–4. Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2005/11000/THE_ACTIN_CAPPING_

PROTEINS,_CAPG_AND_GELSOLIN,_ARE.170.aspx

118. Bloomston M, Shafii A, Zervos EE, Rosemurgy AS. TIMP-1 Overexpression in Pancreatic Cancer Attenuates Tumor Growth, Decreases Implantation and Metastasis, and Inhibits Angiogenesis. *J Surg Res*. 2002 Jan 1;102(1):39–44.
119. Tan Y, Li X, Tian Z, Chen S, Zou J, Lian G, et al. TIMP1 down-regulation enhances gemcitabine sensitivity and reverses chemoresistance in pancreatic cancer. *Biochem Pharmacol*. 2021 Jul 1;189:114085.
120. Hermann CD, Schoeps B, Eckfeld C, Munkhbaatar E, Kniep L, Prokopchuk O, et al. TIMP1 expression underlies sex disparity in liver metastasis and survival in pancreatic cancer. *J Exp Med* [Internet]. 2021 Nov 11 [cited 2022 Aug 19];218(11). Available from: [/pmc/articles/PMC8480668/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358480668/)
121. Jenkinson C, Elliott V, Menon U, Apostolidou S, Fourkala OE, Gentry-Maharaj A, et al. Evaluation in pre-diagnosis samples discounts ICAM-1 and TIMP-1 as biomarkers for earlier diagnosis of pancreatic cancer. *J Proteomics*. 2015 Jan 15;113:400–2.
122. Prokopchuk O, Grünwald B, Nitsche U, Jäger C, Prokopchuk OL, Schubert EC, et al. Elevated systemic levels of the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1 correlate with clinical markers of cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2022 Aug 19];18(1):1–12. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4055-9>
123. Liu Y, Li F, Gao F, Xing L, Qin P, Liang X, et al. Role of microenvironmental periostin in pancreatic cancer progression. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 Aug 20];8(52):89552. Available from: [/pmc/articles/PMC5685691/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/295685691/)
124. Dong D, Jia L, Zhang L, Ma N, Zhang A, Zhou Y, et al. Periostin and CA242 as potential diagnostic serum biomarkers complementing CA19.9 in detecting pancreatic cancer. 2018 [cited 2022 Aug 20]; Available from: <http://www.oncomine.com>

125. Liu Y, Li F, Gao F, Xing L, Qin P, Liang X, et al. Periostin promotes tumor angiogenesis in pancreatic cancer via Erk/VEGF signaling. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2022 Aug 20];7(26):40148. Available from: [/pmc/articles/PMC5129999/](#)
126. Liu Y, Li F, Gao F, Xing L, Qin P, Liang X, et al. Periostin promotes the chemotherapy resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Tumour Biol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Aug 20];37(11):15283–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696296/>
127. Chen MH, Yeh YC, Shyr YM, Jan YH, Chao Y, Li CP, et al. Expression of gremlin 1 correlates with increased angiogenesis and progression-free survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastroenterol* 2012 481 [Internet]. 2012 Jun 16 [cited 2022 Aug 21];48(1):101–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-012-0614-z>
128. Kobayashi H, Gieniec KA, Wright JA, Wang T, Asai N, Mizutani Y, et al. The Balance of Stromal BMP Signaling Mediated by GREM1 and ISLR Drives Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Aug 21];160(4):1224-1239.e30. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520354007/fulltext>
129. Yu Y, Cheng L, Yan B, Zhou C, Qian W, Xiao Y, et al. Overexpression of Gremlin 1 by sonic hedgehog signaling promotes pancreatic cancer progression. *Int J Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 21];53(6):2445. Available from: [/pmc/articles/PMC6203161/](#)
130. Yang S, Zhang Y, Hua Y, Cui M, Wang M, Gao J, et al. GREM1 is a Novel Serum Diagnostic Marker and Potential Therapeutic Target for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *SSRN Electron J* [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2022 Aug 21]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=4128861>
131. Du WW, Yang W, Yee AJ. Roles of versican in cancer biology - Tumorigenesis, progression and metastasis. *Histol Histopathol*. 2013 Apr 30;28(6):701–13.

132. Setoguchi T, Kikuchi H, Yamamoto M, Baba M, Ohta M, Kamiya K, et al. Microarray analysis identifies versican and CD9 as potent prognostic markers in gastric gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Sci* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Aug 21];102(4):883–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1349-7006.2011.01872.x>
133. Kisling SG, Natarajan G, Pothuraju R, Shah A, Batra SK, Kaur S. Implications of prognosis-associated genes in pancreatic tumor metastasis: lessons from global studies in bioinformatics. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Aug 21];40(3):721. Available from: [/pmc/articles/PMC8556170/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3456170/)
134. Barry S, Chelala C, Lines K, Sunamura M, Wang A, Marelli-Berg FM, et al. S100P is a metastasis-associated gene that facilitates transendothelial migration of pancreatic cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2012 303 [Internet]. 2012 Sep 25 [cited 2022 Aug 21];30(3):251–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10585-012-9532-y>
135. Chen Q, Yu D, Zhao Y, Qiu J, Xie Y, Tao M. Screening and identification of hub genes in pancreatic cancer by integrated bioinformatics analysis. *J Cell Biochem* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Sep 7];120(12):19496–508. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcb.29253>
136. Sohrabi E, Rezaie E, Heiat M, Sefidi-Heris Y. An Integrated Data Analysis of mRNA, miRNA and Signaling Pathways in Pancreatic Cancer. *Biochem Genet* 2021 595 [Internet]. 2021 Apr 3 [cited 2022 Aug 21];59(5):1326–58. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10528-021-10062-x>
137. Ding J, Liu Y, Lai Y. Identifying MMP14 and COL12A1 as a potential combination of prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma using integrated bioinformatics analysis. *PeerJ* [Internet]. 2020 Nov 23 [cited 2022 Aug 21];8. Available from: [/pmc/articles/PMC7690310/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3456170/)

138. Li Y, Su Z, Wei B, Qin M, Liang Z, Li Y, et al. Bioinformatics analysis identified MMP14 and COL12A1 as immune-related biomarkers associated with pancreatic adenocarcinoma prognosis. *Math Biosci Eng* 2021 55921 [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 21];18(5):5921–42. Available from: <http://www.aimspress.com/article/doi/10.3934/mbe.2021296>
139. Islam S, Kitagawa T, Baron B, Abiko Y, Chiba I, Kuramitsu Y. ITGA2, LAMB3, and LAMC2 may be the potential therapeutic targets in pancreatic ductal adenocarcinoma: an integrated bioinformatics analysis. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 May 18 [cited 2022 Aug 18];11(1):1–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90077-x>
140. Chen S, Gao C, Yu T, Qu Y, Xiao GG, Huang Z. Bioinformatics Analysis of a Prognostic miRNA Signature and Potential Key Genes in Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2021 May 20;11:1331.
141. Luan H, Zhang C, Zhang T, He Y, Su Y, Zhou L. Identification of Key Prognostic Biomarker and Its Correlation with Immune Infiltrates in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dis Markers*. 2020;2020.
142. Zhu H, Hu X, Feng S, Jian Z, Xu X, Gu L, et al. The Hypoxia-Related Gene COL5A1 Is a Prognostic and Immunological Biomarker for Multiple Human Tumors. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 21];2022. Available from: </pmc/articles/PMC8786464/>
143. Hall BR, Cannon A, Thompson C, Santhamma B, Chavez-Riveros A, Bhatia R, et al. Utilizing cell line-derived organoids to evaluate the efficacy of a novel LIFR-inhibitor, EC359 in targeting pancreatic tumor stroma. *Genes Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 21];10(1–2):1. Available from: </pmc/articles/PMC6420790/>
144. Zhang H, Ding C, Li Y, Xing C, Wang S, Yu Z, et al. Data mining-based study of collagen type III alpha 1 (COL3A1) prognostic value and immune exploration in pan-

- cancer. *Bioengineered* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 21];12(1):3634. Available from: [/pmc/articles/PMC8806444/](#)
145. Li N, Zhao X, You S. Identification of key regulators of pancreatic ductal adenocarcinoma using bioinformatics analysis of microarray data. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 21];98(2). Available from: [/pmc/articles/PMC6336631/](#)
 146. Lv K, Yang J, Sun J, Guan J. Identification of key candidate genes for pancreatic cancer by bioinformatics analysis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Aug 21];18(1):451–8. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7619/abstract>
 147. Zhou YY, Chen LP, Zhang Y, Hu SK, Dong ZJ, Wu M, et al. Integrated transcriptomic analysis reveals hub genes involved in diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Mol Med* [Internet]. 2019 Nov 9 [cited 2022 Aug 23];25(1):1–13. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s10020-019-0113-2>
 148. García-Pravia C, Galván JA, Gutiérrez-Corral N, Solar-García L, García-Pérez E, García-Ocaña M, et al. Overexpression of COL11A1 by cancer-associated fibroblasts: clinical relevance of a stromal marker in pancreatic cancer. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct 23 [cited 2022 Aug 27];8(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24194920/>
 149. Ma G, Li G, Fan W, Xu Y, Song S, Guo K, et al. Circ-0005105 activates COL11A1 by targeting miR-20a-3p to promote pancreatic ductal adenocarcinoma progression. *Cell Death Dis* 2021 127 [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2022 Aug 27];12(7):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-021-03938-8>
 150. (PDF) COL11A1 is the Key Target Gene of MIST1 on Tumor Progression of Pancreatic Cancer [Internet]. [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/354260344_COL11A1_is_the_Key_Target_Gene_of_MIST1_on_Tumor_Progression_of_Pancreatic_Cancer

151. Liu Z, Lai J, Jiang H, Ma C, Huang H. Collagen XI alpha 1 chain, a potential therapeutic target for cancer. *FASEB J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Aug 27];35(6):e21603. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202100054RR>
152. Chen S, Wei Y, Liu H, Gong Y, Zhou Y, Yang H, et al. Analysis of Collagen type X alpha 1 (COL10A1) expression and prognostic significance in gastric cancer based on bioinformatics. *Bioengineered* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 27];12(1):127–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21655979.2020.1864912>
153. Huang H, Li T, Ye G, Zhao L, Zhang Z, Mo D, et al. High expression of COL10A1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018 Mar 20 [cited 2022 Aug 27];11:1571. Available from: [/pmc/articles/PMC5865565/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3155565/)
154. Xie J, Zhou X, Wang R, Zhao J, Tang J, Zhang Q, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers in MMPs for pancreatic carcinoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2022 Aug 30];100(23):e26135. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/06110/Identification_of_potential_diagnostic_biomarkers.19.aspx
155. Klupp F, Neumann L, Kahlert C, Diers J, Halama N, Franz C, et al. Serum MMP7, MMP10 and MMP12 level as negative prognostic markers in colon cancer patients. 2016;
156. Ng KTP, Qi X, Kong KL, Cheung BYY, Lo CM, Poon RTP, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) correlates with poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Oct 1;47(15):2299–305.
157. Han F, Zhang S, Zhang L, Hao Q. The overexpression and predictive significance of MMP-12 in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol - Res Pract*. 2017 Dec 1;213(12):1519–22.
158. Kahlert C, Fiala M, Musso G, Halama N, Keim S, Mazzone M, et al. Prognostic impact of a compartment-specific angiogenic marker profile in patients with pancreatic cancer.

Oncotarget [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 30];5(24):12978. Available from: [/pmc/articles/PMC4350362/](https://pmc/articles/PMC4350362/)

159. Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, Neoptolemos JP, Boyd MT. Comprehensive Analysis of Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Pancreatic Cancer Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-7 Predicts Poor Survival. Clin Cancer Res [Internet]. 2004 Apr 15 [cited 2022 Aug 30];10(8):2832–45. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/10/8/2832/185323/Comprehensive-Analysis-of-Matrix-Metalloproteinase>
160. Yamamoto H, Itoh F, Iku S, Adachi Y, Fukushima H, Sasaki S, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human pancreatic adenocarcinomas: Clinicopathologic and prognostic significance of matrilysin expression. J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):1118–27.
161. He XJ, Jiang XT, Ma YY, Xia YJ, Wang HJ, Guan TP, et al. REG4 contributes to the invasiveness of pancreatic cancer by upregulating MMP-7 and MMP-9. Cancer Sci [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Aug 31];103(12):2082. Available from: [/pmc/articles/PMC7659226/](https://pmc/articles/PMC7659226/)
162. Tan X, Egami H, Abe M, Nozawa F, Hirota M, Ogawa M. Involvement of MMP-7 in invasion of pancreatic cancer cells through activation of the EGFR mediated MEK–ERK signal transduction pathway. J Clin Pathol [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Aug 31];58(12):1242. Available from: [/pmc/articles/PMC1770786/](https://pmc/articles/PMC1770786/)
163. Van Doren SR. MMP-7 marks severe pancreatic cancer and alters tumor cell signaling by proteolytic release of ectodomains. Biochem Soc Trans [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2022 Aug 31];50(2):839–51. Available from: [/biochemsoctrans/article/50/2/839/231081/MMP-7-marks-severe-pancreatic-cancer-and-alters](https://biochemsoctrans/article/50/2/839/231081/MMP-7-marks-severe-pancreatic-cancer-and-alters)
164. Huang C, Li Y, Guo Y, Zhang Z, Lian G, Chen Y, et al. MMP1/PAR1/SP/NK1R

- paracrine loop modulates early perineural invasion of pancreatic cancer cells. *Theranostics* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 31];8(11):3074. Available from: [/pmc/articles/PMC5996366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115512/)
165. Chen Y, Peng S, Cen H, Lin Y, Huang C, Chen Y, et al. MicroRNA hsa-miR-623 directly suppresses MMP1 and attenuates IL-8-induced metastasis in pancreatic cancer. *Int J Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 31];55(1):142–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115512/>
 166. H E, T W, Y S, M N, Y I, I O. Activation of two distinct MAPK pathways governs constitutive expression of matrix metalloproteinase-1 in human pancreatic cancer cell lines. *Int J Oncol* [Internet]. 2009 Oct 14 [cited 2022 Aug 31];35(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19885545/>
 167. Takahashi N, Fukushima T, Yorita K, Tanaka H, Chijiiwa K, Kataoka H. Dickkopf-1 is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells and is involved in invasive growth. *Int J cancer* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 Sep 1];126(7):1611–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19711349/>
 168. Igbinigie E, Guo F, Jiang SW, Kelley C, Li J. Dkk1 involvement and its potential as a biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Chim Acta*. 2019 Jan 1;488:226–34.
 169. Liu DJ, Xie YX, Liu XX, Huo YM, Yang MW, Fu XL, et al. The role of Dickkopf-1 as a potential prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. <http://dx.doi.org/10.1080/1538410120171356510> [Internet]. 2017 Sep 2 [cited 2022 Sep 1];16(17):1622–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15384101.2017.1356510>
 170. Chu HY, Chen Z, Wang L, Zhang ZK, Tan X, Liu S, et al. Dickkopf-1: A Promising Target for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2021 May 20;12:1850.
 171. Lai JP, Sandhu DS, Shire AM, Roberts LR. The Tumor Suppressor Function of Human

- Sulfatase 1 (SULF1) in Carcinogenesis. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Sep 3];39(1–4):149. Available from: [/pmc/articles/PMC2925118/](#)
172. Abiatari I, Kleeff J, Li J, Felix K, Büchler MW, Friess H. Hsulf-1 regulates growth and invasion of pancreatic cancer cells. *J Clin Pathol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Sep 3];59(10):1052–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16603650/>
 173. Lyu S, Jiang C, Xu R, Huang Y, Yan S. INHBA upregulation correlates with poorer prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2022 Sep 4];10:1585–96. Available from: <https://www.dovepress.com/inhba-upregulation-correlates-with-poorer-prognosis-in-patients-with-esophageal-squamous-cell-carcinoma-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR>
 174. Liang ZW, Yu J, Gu DM, Liu XM, Liu J, Wu MY, et al. M2-phenotype tumour-associated macrophages upregulate the expression of prognostic predictors MMP14 and INHBA in pancreatic cancer. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Sep 4];26(5):1540. Available from: [/pmc/articles/PMC8899166/](#)
 175. Pohl S, Scott R, Arfuso F, Perumal V, Dharmarajan A. Secreted frizzled-related protein 4 and its implications in cancer and apoptosis. *Tumor Biol* 2014 361 [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2022 Sep 5];36(1):143–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-014-2956-z>
 176. Yang M-W, Tao L-Y, Yang J-Y, Jiang Y-S, Fu X-L, Liu W, et al. SFRP4 is a prognostic marker and correlated with Treg cell infiltration in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 5];9(2):363. Available from: [/pmc/articles/PMC6405984/](#)
 177. Jiang H, Li Q, He C, Li F, Sheng H, Shen X, et al. Activation of the Wnt pathway through Wnt2 promotes metastasis in pancreatic cancer. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 5];4(5):537. Available from: [/pmc/articles/PMC4163618/](#)

178. Han X, Saiyin H, Zhao J, Fang Y, Rong Y, Shi C, et al. Overexpression of miR-135b-5p promotes unfavorable clinical characteristics and poor prognosis via the repression of SFRP4 in pancreatic cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2022 Sep 5];8(37):62195. Available from: [/pmc/articles/PMC5617497/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/)
179. Yu Y, Wang Z, Mo D hai, Wang Z, Li G, Yu Y, et al. Transcriptome profiling reveals liver metastasis-associated genes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Math Biosci Eng* 2021 21708 [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2022 Sep 5];18(2):1708–21. Available from: <http://www.aimspress.com/article/doi/10.3934/mbe.2021088>
180. Yoneyama T, Ohtsuki S, Honda K, Kobayashi M, Iwasaki M, Uchida Y, et al. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Sep 6];11(8). Available from: [/pmc/articles/PMC5007017/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811111/)
181. Huang XY, Huang ZL, Yang JH, Xu YH, Sun JS, Zheng Q, et al. Pancreatic cancer cell-derived IGFBP-3 contributes to muscle wasting. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2022 Sep 6];35(1):1–13. Available from: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-016-0317-z>
182. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, Rinaldi S, Tjønneland A, Roswall N, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2012 1065 [Internet]. 2012 Feb 7 [cited 2022 Sep 6];106(5):1004–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc201219>
183. Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, Ishibashi T, et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int J cancer* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2022 Sep 6];110(4):584–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122592/>

184. Wu J, Li Z, Zeng K, Wu K, Xu D, Zhou J, et al. Key genes associated with pancreatic cancer and their association with outcomes: A bioinformatics analysis. *Mol Med Rep* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Sep 7];20(2):1343–52. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2019.10321/abstract>
185. Kumar AA, Buckley BJ, Ranson M. The Urokinase Plasminogen Activation System in Pancreatic Cancer: Prospective Diagnostic and Therapeutic Targets. *Biomolecules* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Sep 7];12(2). Available from: [/pmc/articles/PMC8961517/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39981117/)
186. Díaz VM, Hurtado M, Thomson TM, Reventós J, Paciucci R. Specific interaction of tissue-type plasminogen activator (t-PA) with annexin II on the membrane of pancreatic cancer cells activates plasminogen and promotes invasion in vitro. *Gut* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2022 Sep 7];53(7):993–1000. Available from: <https://gut.bmj.com/content/53/7/993>
187. Ortiz-Zapater E, Peiró S, Roda O, Corominas JM, Aguilar S, Ampurdanés C, et al. Tissue Plasminogen Activator Induces Pancreatic Cancer Cell Proliferation by a Non-Catalytic Mechanism That Requires Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Activation through Epidermal Growth Factor Receptor and Annexin A2. *Am J Pathol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Sep 7];170(5):1573. Available from: [/pmc/articles/PMC1854952/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000000/)
188. Bournet B, Pointreau A, Souque A, Oumouhou N, Muscari F, Lepage B, et al. Gene expression signature of advanced pancreatic ductal adenocarcinoma using low density array on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration samples. *Pancreatology* [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 7];12(1):27–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487470/>
189. Yang G, Xiong G, Feng M, Zhao F, Qiu J, Liu Y, et al. OLR1 promotes pancreatic cancer metastasis via increased c-Myc expression and transcription of HMGA2. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 8];18(5):685–97. Available from:

<https://aacrjournals.org/mcr/article/18/5/685/90105/OLR1-Promotes-Pancreatic-Cancer-Metastasis-via>

190. González-Chavarría I, Fernandez E, Gutierrez N, González-Horta EE, Sandoval F, Cifuentes P, et al. LOX-1 activation by oxLDL triggers an epithelial mesenchymal transition and promotes tumorigenic potential in prostate cancer cells. *Cancer Lett*. 2018 Feb 1;414:34–43.
191. Wang B, Zhao H, Zhao L, Zhang Y, Wan Q, Shen Y, et al. Up-regulation of OLR1 expression by TBC1D3 through activation of TNF α /NF- κ B pathway promotes the migration of human breast cancer cells. *Cancer Lett* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Sep 8];408:60–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844714/>
192. Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, et al. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Sep 12 [cited 2022 Sep 8];12(1):1–18. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13045-019-0777-7>
193. ANXA10 annexin A10 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11199>
194. Zhu J, Wu J, Pei X, Tan Z, Shi J, Lubman DM. Annexin A10 is a candidate marker associated with the progression of pancreatic precursor lesions to adenocarcinoma. *PLoS One* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Sep 8];12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27414402/>
195. Rubie C, Frick VO, Ghadjar P, Wagner M, Grimm H, Vicinus B, et al. CCL20/CCR6 expression profile in pancreatic cancer. *J Transl Med* [Internet]. 2010 May 10 [cited 2022 Sep 18];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459729/>
196. Liu B, Jia Y, Ma J, Wu S, Jiang H, Cao Y, et al. Tumor-associated macrophage-derived

- CCL20 enhances the growth and metastasis of pancreatic cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Sep 18];48(12):1067–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797715/>
197. Geismann C, Grohmann F, Dreher A, Häsler R, Rosenstiel P, Legler K, et al. Role of CCL20 mediated immune cell recruitment in NF- κ B mediated TRAIL resistance of pancreatic cancer. *Biochim Biophys acta Mol cell Res* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Sep 18];1864(5):782–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188806/>
 198. Schniers BK, Wachtel MS, Sharma M, Korac K, Rajasekaran D, Yang S, et al. Deletion of Slc6a14 reduces cancer growth and metastatic spread and improves survival in KPC mouse model of spontaneous pancreatic cancer. *Biochem J* [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2022 Sep 18];479(5):719–30. Available from: [/biochemj/article/479/5/719/230846/Deletion-of-Slc6a14-reduces-cancer-growth-and](https://www.biochemj.org/article/479/5/719/230846/Deletion-of-Slc6a14-reduces-cancer-growth-and)
 199. Coothankandaswamy V, Cao S, Xu Y, Prasad PD, Singh PK, Reynolds CP, et al. Amino acid transporter SLC6A14 is a novel and effective drug target for pancreatic cancer. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 18];173(23):3292. Available from: [/pmc/articles/PMC5738662/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2738662/)
 200. Kou L, Huang H, Lin X, Jiang X, Wang Y, Luo Q, et al. Endocytosis of ATB0,+(SLC6A14)-targeted liposomes for drug delivery and its therapeutic application for pancreatic cancer. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1723544> [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2022 Sep 18];17(3):395–405. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425247.2020.1723544>
 201. Lin Y, Nakatochi M, Hosono Y, Ito H, Kamatani Y, Inoko A, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies GP2 gene risk variants for pancreatic cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 18];11(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7314803/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314803/)
 202. Nishimura T, Takadate T, Maeda S, Suzuki T, Minowa T, Fukuda T, et al. Disease-

- related protein co-expression networks are associated with the prognosis of resectable node-positive pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Reports* 2022 121 [Internet]. 2022 Aug 29 [cited 2022 Sep 18];12(1):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-19182-9>
203. Ren T, Xue X, Wang X, Zhou X, Dang S. Bioinformatic and experimental analyses of key biomarkers in pancreatic cancer. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 18];22(6):1–10. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10794/abstract>
204. Liu Z, Jin K, Guo M, Long J, Liu L, Liu C, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Sep 20];24(2):561–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650825/>
205. Pu N, Gao S, Xu Y, Zhao G, Lv Y, Nuerxiati A, et al. Alkaline phosphatase-to-albumin ratio as a prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer*. 2017;8(16):3362–70.
206. Hao C, Li Z, Zhang X, Zhang H, Shang H, Bao J, et al. Expression and clinical significance of EGF and TGF- α in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Sep 20];43(3):253–8. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-endocrinology/article.php?cod=R07Y2018N03A0253>
207. Expression of EGF and EGFR strongly correlates with metastasis of pancreatic ductal carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505086/>
208. Liu W, Wang K, Gong K, Li X, Luo K. Epidermal growth factor enhances MPC-83 pancreatic cancer cell migration through the upregulation of aquaporin 3. *Mol Med Rep* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Sep 20];6(3):607–10. Available from:

<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2012.966/abstract>

209. Arumugam T, Simeone DM, Van Golen K, Logsdon CD. S100P promotes pancreatic cancer growth, survival, and invasion. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2022 Sep 20];11(15):5356–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16061848/>
210. Hu H, Zhang Q, Huang C, Shen Y, Chen X, Shi X, et al. Diagnostic value of S100P for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Sep 20];35(10):9479–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123266/>
211. Dakhel S, Padilla L, Adan J, Masa M, Martinez JM, Roque L, et al. S100P antibody-mediated therapy as a new promising strategy for the treatment of pancreatic cancer. *Oncog* 2014 33 [Internet]. 2014 Mar 17 [cited 2022 Feb 6];3(3):e92–e92. Available from: <https://www.nature.com/articles/oncsis20147>